

Ganzheitliche systemische Qualitätsbetrachtung in der Produktion fester Arzneiformen

**Ein praxisorientiertes Vorgehensmodell anhand einer Synthese
der Methoden Prozesssimulation und multivariate Datenanalyse**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie

vorgelegt der

Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der

Universität Basel

von

Lars Rehorik-Valer Farfan

aus Untersiggenthal, Aargau

Basel, 2006

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

auf Antrag von

Prof. Dr. Hans Leuenberger
PD Dr. Stephan Marrer
PD Dr. Peter van Hoogevest

Basel, 24. Oktober 2006

Prof. Dr. Hans-Peter Hauri
Dekan

Meiner lieben und geduldigen Frau

Patricia

Vorwort

Qualitätsmanagement ist eine inzwischen weit etablierte Disziplin. Trotz ihrer auch in der Fachwelt unumstrittenen Bedeutung gibt es immer noch Felder, welche durch die Forschung unterstützt, praxisnah untersucht und verbessert werden müssen.

Eines dieser Felder scheint bisher sehr wenig untersucht zu sein. Die Rede ist dabei von der Analyse und Untersuchung von qualitätsrelevanten und kritischen Prozessparametern in der pharmazeutischen Produktion, sowie deren Interpretation in einem gesamtheitlichen Kontext. Dabei soll durchleuchtet werden, wie sich Qualitätszusammenhänge anhand multivariater Datenanalyse herauschälen lassen, und wie diese dann unter Berücksichtigung einer logistischen Betrachtungsweise mit der Methodik der Prozesssimulation verknüpfbar sind. Die Untersuchung der vorhandenen Literatur hat gezeigt, dass eine solche Synthese im pharmazeutischen Umfeld bislang noch nicht untersucht wurde.

Vor allem in der pharmazeutischen Industrie scheint dieses Feld von einer immer grösser werdenden Bedeutung zu sein: einerseits durch den Druck des kompetitiven, internationalen Umfeldes und des immer sensibilisierteren Qualitätsverständnisses der Kunden, andererseits durch die stetig wachsenden Qualitätsanforderungen im Allgemeinen. Die genaue Untersuchung und Analyse dieses Gebietes ist unumgänglich geworden und ist Bestandteil dieser Arbeit. Die Verknüpfung der logistischen Sichtweise mit einer Qualitätsbetrachtung stellt dabei eine innovative Herausforderung dar.

Durch die Zusammenarbeit der galenischen Produktion fester Arzneiformen der F. Hoffmann-La Roche AG in Basel, mit dem Institut der pharmazeutischen Technologie der Universität Basel war es möglich, eine optimale und äusserst produktive Verbindung von Wissenschaft und Wirtschaft zu erreichen. Dies ermöglichte viele interessante Diskussionen mit Praktiker und Wissenschaftlern, in deren Verlauf manche der hier vorgestellten Ideen und Resultate einer kritischen Prüfung standhalten mussten. Die gezielten empirischen Untersuchungen zu dieser Thematik in einem realen Produktionsumfeld ergaben zahlreiche wichtige Erkenntnisse, welche in diese Arbeit einfließen konnten.

In diesem Zusammenhang gilt in erster Linie mein Dank der F. Hoffmann-La Roche AG, welche eine solche Forschungsarbeit in ihrem Praxisumfeld erst ermöglichte und auch finanziell grosszügigerweise gesponsert hat. Gerade in Anbetracht des herrschenden Kostendrucks, ist ein solches Einverständnis keineswegs selbstverständlich und zeichnet einmal mehr die innovative Haltung dieser Firma aus.

Dabei gilt mein Dank vor allem den Herren PD Dr. Stephan Marrer, Dr. Thomas Polossek sowie Dr. Gerhard Paulini, welche mir diese interessante Arbeit gestatteten und mir viele Male mit äusserst kompetenten, praxisbezogenen Ratschlägen zur Seite standen um mich dadurch auch “auf dem richtigen Weg” zu halten.

Herr Prof. Dr. Hans Leuenberger, welcher dem Institut der pharmazeutischen Technologie der Universität Basel vorsteht, betreute diese Arbeit als Referent. Nicht zuletzt durch seine mehrjährige Berufserfahrung in der pharmazeutischen Industrie, verstand er es ausserordentlich gut, mir dabei zu helfen und vor Augen zu führen, wie die Brücke zwischen Forschungs- und Praxisaspekten zu schlagen war. Dafür danke ich ihm ganz speziell.

Durch seine vielen interessanten Anregungen trug er massgeblich zum Gelingen dieser Arbeit bei.

Einen äusserst herzlichen Dank möchte ich an dieser Stelle Herrn PD Dr. Peter van Hoogevest aussprechen, welcher als Korreferent diese Arbeit betreute.

Ohne den Rückhalt meiner geduldigen Frau Patricia wäre diese Arbeit, welche sich oftmals als sehr steiniger Weg herausstellte, für mich um einiges schwieriger gewesen. Doch bekanntlich ist ja der Weg das Ziel und so bin ich überzeugt, dass die vorliegende Arbeit eine äusserst interessante, praxisorientierte Untersuchung darstellt.

Basel, im August 2006

Lars Rehorik-Valer Farfan

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	i
Inhaltsverzeichnis	iii
Abbildungsverzeichnis	vii
Tabellenverzeichnis	xiii
Kapitel 1: Einleitung	1
1.1 Problemstellung und Zielsetzung	1
1.2 Methodik und weiteres Vorgehen	8
1.3 Aufbau der Arbeit	12
Kapitel 2: Methoden und Modellaufbau.....	15
2.1 Macrosicht: Prozesssimulationsmodell einer galenischen Produktion fester Arzneiformen	15
2.1.1 Untersuchungsgegenstand und Randbedingungen	15
2.1.2 Methodisches Vorgehen beim Modellaufbau	19
2.1.3 Eingesetzte Software	22
2.1.4 Funktionsweise des Simulationsmodells.....	23
2.1.4.1 <i>Logistisches Grundkonzept</i>	23
2.1.4.2 <i>Funktionsprinzip der Informations- und Materialflüsse</i>	26
2.1.4.3 <i>Aufbau und Funktionsweise der Unterebenen</i>	30
2.1.5 Nutzung des Simulationsmodells	36
2.2 Microsicht: qualitätsrelevante Parameter einer galenischen Produktion fester Arzneiformen	39
2.2.1 Untersuchungsgegenstand und Randbedingungen	39
2.2.2 Methodisches Vorgehen beim Modellaufbau	45
2.2.2.1 <i>Datenbasis und Parameterwahl</i>	45
2.2.2.2 <i>Gruppierung der selektierten qualitätsrelevanten Parametern</i>	48
2.2.3 Eingesetzte Software	51
2.2.4 Nutzung der multivariaten Datenanalyse	51

Kapitel 3: Ergebnisse und Diskussion 61

3.1 Macrosicht: logistische Betrachtungsweise durch das Simulationsmodell.....61

3.1.1 Grafische Darstellung von Simulationsläufen: Gantt Charts61

3.1.2 Simulationsläufe des Simulationsmodells66

3.1.2.1 *Simulationsläufe mit optimiertem Produktionsplan für Jahr 1* 68

3.1.2.2 *Simulationsläufe mit optimiertem Produktionsplan für Jahr 2* 70

3.1.2.3 *Simulationsläufe mit optimiertem Produktionsplan für Jahr 3* 72

3.1.2.4 *Simulationsläufe mit optimiertem Produktionsplan für Jahr 4* 74

3.1.2.5 *Zusammenfassung der Erkenntnisse* 76

3.2 Microsicht: Qualitätsbetrachtung durch die multivariate Datenanalyse79

3.2.1 Objekt- und Variablenselektion durch die Hauptkomponentenanalyse79

3.2.1.1 *Grafische Darstellung von Hauptkomponentenanalysen* 80

3.2.1.2 *PCA sämtlicher Qualitätsattribute* 83

3.2.1.3 *PCA sämtlicher Qualitäts-Inputs* 99

3.2.1.4 *PCA sämtlicher Qualitäts-Outputs* 103

3.2.1.5 *PCA Qualitätsattribute Teilgranulat A* 108

3.2.1.6 *PCA Qualitätsattribute Teilgranulat B* 112

3.2.1.7 *PCA Qualitätsattribute Tabletten* 117

3.2.1.8 *Zusammenfassung der Erkenntnisse* 122

3.2.2 Bestimmung linearer Abhängigkeiten durch das Bestimmtheitsmass 128

3.2.2.1 *Quadrant I: paarweise Gegenüberstellung der Qualitäts-Inputs* 131

3.2.2.2 *Quadrant II: paarweise Gegenüberstellung der Qualitäts-Inputs und -Outputs* 133

3.2.2.3 *Quadrant III: paarweise Gegenüberstellung der Qualitäts-Outputs* 136

3.2.2.4 *Zusammenfassung der Erkenntnisse* 138

3.2.3 Bestimmung multivariater Zusammenhänge durch die multilineare Regression 142

3.2.3.1 *Grafische Darstellung von Regressionsanalysen* 143

3.2.3.2 *Auswahl der Zielgrößen für die Regressionsanalysen* 147

3.2.3.3 *MLR mit Zielgrösse "Dicke"* 148

3.2.3.4 *MLR mit Zielgrösse "Presskraft"* 152

3.2.3.5 *MLR mit Zielgrösse "Zerfallszeit"* 156

3.2.3.6 *MLR mit Zielgrösse "Freisetzung Wirkstoff X"* 162

3.2.3.7 *Vergleich der Einflussgrößen "Dicke" und "Presskraft" anhand der MLR* 165

3.2.3.8 *Zusammenfassung der Erkenntnisse* 169

Kapitel 4: Synthese der Macro- und Microsicht durch simultane Nutzung der Methoden Prozesssimulation und multivariate Datenanalyse 173

4.1 Handlungsempfehlung und methodisches Vorgehen für die Praxis 173

4.2 Vorgehensmodell: Qualitätsbetrachtung wirkt auf die logistische Betrachtung	176
4.2.1 Beispiel: Chargenbezeichnung als relevanter Qualitätsparameter	177
4.2.2 Beispiel: verwendete Tablettiermaschine als relevanter Qualitätsparameter	181
4.3 Vorgehensmodell: logistische Betrachtung wirkt auf die Qualitätsbetrachtung	184
4.3.1 Beispiel: Kampagnengrösse als wichtige logistische Grösse	185
Kapitel 5: Zusammenfassung und Ausblick.....	189
Kapitel 6: Literaturverzeichnis	199
Curriculum vitae	203

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1:	Eisberg der (versteckten) Qualitätskosten	5
Abbildung 1.2:	Product and Process Quality Knowledge Pyramid (Quelle: Dr. A Hussain, FDA).....	6
Abbildung 1.3:	Bearbeitungsmethodik der Fragestellung	8
Abbildung 1.4:	Aufbau der Arbeit	12
Abbildung 2.1:	Systemabgrenzung des Prozesssimulationsmodells (logistische Betrachtung).....	16
Abbildung 2.2:	Herstellungs- bzw. Verarbeitungsstufen der zu modellierenden Solida-Produktion .	18
Abbildung 2.3:	Basisebene und Aufbau des Simulationsmodells	21
Abbildung 2.4:	Funktionsprinzip des Simulationsmodells	24
Abbildung 2.5:	Erstelltes Simulationsmodell (Basisebene) in D3GO™	26
Abbildung 2.6:	Modellierte Unterebene der Verarbeitungsstufe "Lackierung"	31
Abbildung 2.7:	Modellierte Unterebene der Verarbeitungsstufe "Tablettierung"	32
Abbildung 2.8:	Modellierte Unterebene der "Informationsverwaltung Granulierung"	33
Abbildung 2.9:	Modellierte Unterebene der Verarbeitungsstufe "wässrige Granulierung"	34
Abbildung 2.10:	Modellierte Unterebene der Verarbeitungsstufe "Dispensing"	35
Abbildung 2.11:	Systemabgrenzung der Untersuchung der Qualitätszusammenhänge (Qualitätsbetrachtung).....	39
Abbildung 2.12:	Verarbeitungsschritte (Granulierung) des untersuchten Produktes für die Qualitätsbetrachtung	44
Abbildung 2.13:	Vorgehensmodell bei der multivariaten Datenanalyse	52
Abbildung 2.14:	Datenblatt der zusammengestellten Werte der qualitätsrelevanten Parameter (Qualitätsattribute).....	54
Abbildung 3.1:	Gantt Chart eines beliebigen Simulationslaufes von 2 Chargen Lacktabletten in D3GO™	63
Abbildung 3.2:	Gantt Chart Produktionsplan Jahr 1: kompletter Maschinenpark.....	68
Abbildung 3.3:	Gantt Chart Produktionsplan Jahr 1: bestmöglich reduzierter Maschinenpark	69
Abbildung 3.4:	Gantt Chart Produktionsplan Jahr 2: kompletter Maschinenpark.....	70
Abbildung 3.5:	Gantt Chart Produktionsplan Jahr 2: bestmöglich reduzierter Maschinenpark	71
Abbildung 3.6:	Gantt Chart Produktionsplan Jahr 3: kompletter Maschinenpark.....	72
Abbildung 3.7:	Gantt Chart Produktionsplan Jahr 3: bestmöglich reduzierter Maschinenpark	73
Abbildung 3.8:	Gantt Chart Produktionsplan Jahr 4: kompletter Maschinenpark.....	74
Abbildung 3.9:	Gantt Chart Produktionsplan Jahr 4: bestmöglich reduzierter Maschinenpark	75

Abbildung 3.10:	Zusammenfassung der Resultate aus der Untersuchung der Simulationsläufe (logistische Betrachtung): eliminierbare Produktionsanlagen bei gleichmässiger Auslastung über das Jahr.....	78
Abbildung 3.11:	Grafische Darstellung einer beliebigen PCA in The Unscrambler®	81
Abbildung 3.12:	Scores-Plot von PC1 und PC2 der PCA sämtlicher Qualitätsattribute	83
Abbildung 3.13:	Loadings-Plot von PC1 der PCA sämtlicher Qualitätsattribute	83
Abbildung 3.14:	Hotelling T ² -Ellipse der Scores von PC1 und PC2 bei der PCA sämtlicher Qualitätsattribute (potenzielle Ausreisser gelb markiert)	85
Abbildung 3.15:	Ausschnitt der Datenmenge Teilgranulat A (Chargen 1582 und 1583 mit erhöhter Granulierzeit pink markiert)	86
Abbildung 3.16:	Ausschnitt der Datenmenge Teilgranulat A (Charge 1257 mit erhöhter Trocknungszeit pink markiert).....	87
Abbildung 3.17:	Scores-Plot von PC1 und PC2 der PCA sämtlicher Qualitätsattribute ohne Berücksichtigung der Ausreisser	88
Abbildung 3.18:	Loadings-Plot von PC1 der PCA sämtlicher Qualitätsattribute ohne Berücksichtigung der Ausreisser	88
Abbildung 3.19:	Loadings-Plot von PC1 der PCA sämtlicher Qualitätsattribute (aussortierbare Variablen orange markiert).....	90
Abbildung 3.20:	Scores-Plot von PC1 und PC2 der PCA sämtlicher Qualitätsattribute nach der Variablenreduktion	92
Abbildung 3.21:	Loadings-Plot von PC1 der PCA sämtlicher Qualitätsattribute nach der Variablenreduktion (Chargenbezeichnungen mit hohen Loadings-Werten gelb markiert)	93
Abbildung 3.22:	Scores-Plot von PC1 und PC2 der PCA sämtlicher Qualitätsattribute nach Variablenselektion (gruppiert nach eingesetzter Tablettiermaschine FETTE 3100 oder FETTE 3090)	94
Abbildung 3.23:	Gegenüberstellung Scores-und Loadings-Plot von PC1 der PCA sämtlicher Qualitätsattribute nach der Variablenreduktion (relevanteste Variablen gelb markiert)	95
Abbildung 3.24:	Correlation Loadings Plot von PC1 und PC2 der PCA sämtlicher Qualitätsattribute nach der Variablenselektion (relevanteste Variablen gelb markiert)	97
Abbildung 3.25:	Scores-Plot von PC1 und PC2 der PCA sämtlicher Qualitäts-Inputs (gruppiert nach eingesetzter Tablettiermaschine FETTE 3100 oder FETTE 3090)	99
Abbildung 3.26:	Loadings-Plot von PC1 der PCA sämtlicher Qualitäts-Inputs (aussortierbare Variablen orange markiert)	99
Abbildung 3.27:	Scores-Plot von PC1 und PC2 der PCA sämtlicher Qualitäts-Inputs nach der Variablenreduktion (gruppiert nach eingesetzter Tablettiermaschine FETTE 3100 oder FETTE 3090).....	100
Abbildung 3.28:	Loadings-Plot von PC1 der PCA sämtlicher Qualitäts-Inputs nach der Variablenreduktion	101
Abbildung 3.29:	Correlation Loadings von Plot PC1 und PC2 der PCA sämtlicher Qualitäts-Inputs nach der Variablenreduktion (relevanteste Variablen gelb markiert)	102
Abbildung 3.30:	Scores-Plot von PC1 und PC2 der PCA sämtlicher Qualitäts-Outputs (gruppiert nach	

	eingesetzter Tablettiermaschine FETTE 3100 oder FETTE 3090)	103
Abbildung 3.31:	Loadings-Plot von PC1 der PCA sämtlicher Qualitäts-Output (aussortierbare Variablen orange markiert)	103
Abbildung 3.32:	Scores-Plot von PC1 und PC2 der PCA sämtlicher Qualitäts-Outputs nach der Variablenreduktion (gruppiert nach eingesetzter Tablettiermaschine FETTE 3100 oder FETTE 3090).....	105
Abbildung 3.33:	Loadings-Plot von PC1 der PCA sämtlicher Qualitäts-Outputs nach der Variablenreduktion	105
Abbildung 3.34:	Correlation Loadings Plot von PC1 und PC2 der PCA sämtlicher Qualitäts-Outputs nach der Variablenreduktion (relevanteste Variablen gelb markiert)	106
Abbildung 3.35:	Scores-Plot von PC1 und PC2 der PCA der Qualitätsattribute von Teilgranulat A (gruppiert nach eingesetzter Tablettiermaschine FETTE 3100 oder FETTE 3090)	108
Abbildung 3.36:	Loadings-Plot von PC1 der PCA der Qualitätsattribute von Teilgranulat A (aussortierbare Variablen orange markiert)	108
Abbildung 3.37:	Scores-Plot von PC1 und PC2 der PCA der Qualitätsattribute von Teilgranulat A nach der Variablenreduktion (gruppiert nach eingesetzter Tablettiermaschine FETTE 3100 oder FETTE 3090)	110
Abbildung 3.38:	Loadings-Plot von PC1 der PCA der Qualitätsattribute von Teilgranulat A nach der Variablenreduktion	110
Abbildung 3.39:	Correlation Loadings Plot von PC1 und PC2 der PCA von Teilgranulat A nach der Variablenreduktion (relevanteste Variablen gelb markiert)	111
Abbildung 3.40:	Scores-Plot von PC1 und PC2 der PCA der Qualitätsattribute von Teilgranulat B (gruppiert nach eingesetzter Tablettiermaschine FETTE 3100 oder FETTE 3090)	112
Abbildung 3.41:	Loadings-Plot von PC1 der PCA der Qualitätsattribute von Teilgranulat B (aussortierbare Variablen orange markiert)	112
Abbildung 3.42:	Scores-Plot von PC1 und PC2 der PCA der Qualitätsattribute von Teilgranulat B nach der Variablenreduktion (gruppiert nach eingesetzter Tablettiermaschine FETTE 3100 oder FETTE 3090)	114
Abbildung 3.43:	Loadings-Plot von PC1 der PCA der Qualitätsattribute von Teilgranulat B nach der Variablenreduktion	114
Abbildung 3.44:	Correlation Loadings Plot von PC1 und PC2 der PCA von Teilgranulat B nach der Variablenreduktion ohne aussortierte Variable Nr. 11 (relevanteste Variablen gelb markiert)	115
Abbildung 3.45:	Scores-Plot von PC1 und PC2 der PCA der Qualitätsattribute der Tabletten (gruppiert nach eingesetzter Tablettiermaschine FETTE 3100 oder FETTE 3090)	117
Abbildung 3.46:	Loadings-Plot von PC1 der PCA der Qualitätsattribute der Tabletten (aussortierbare Variablen orange markiert).....	117
Abbildung 3.47:	Scores-Plot von PC1 und PC2 der PCA der Qualitätsattribute der Tabletten nach der Variablenreduktion (gruppiert nach eingesetzter Tablettiermaschine FETTE 3100 oder FETTE 3090).....	119
Abbildung 3.48:	Loadings-Plot von PC1 der PCA der Qualitätsattribute der Tabletten nach der Variablenreduktion	119
Abbildung 3.49:	Correlation Loadings Plot von PC1 und PC2 der PCA der Tabletten nach der	

	Variablenreduktion (relevanteste Variablen gelb markiert)	120
Abbildung 3.50:	Matrix mit Bestimmtheitsmass r^2 sämtlicher Kombinationen (Paare) der Qualitätsattribute	130
Abbildung 3.51:	Bestimmtheitsmasse r^2 in Quadrant I (Gegenüberstellung Qualitäts-Inputs untereinander)	131
Abbildung 3.52:	Bestimmtheitsmasse r^2 in Quadrant II (Gegenüberstellung Qualitäts-Inputs und Q-Output)	133
Abbildung 3.53:	Bestimmtheitsmasse r^2 in Quadrant III (Gegenüberstellung Qualitäts-Outputs untereinander)	136
Abbildung 3.54:	Grafische Darstellung einer beliebigen MLR in The Unscrambler®	144
Abbildung 3.55:	MLR mit Zielgrösse "Dicke" und den relevanten Qualitäts-Inputs (aussortierbare Variablen mit Pfeilen gekennzeichnet)	148
Abbildung 3.56:	MLR mit Zielgrösse "Dicke" und den relevanten Qualitäts-Inputs nach Reduktion der Variablen Nr. 2, Nr. 3 und Nr. 6 (weiter aussortierbare Variablen mit Pfeil gekennzeichnet)	149
Abbildung 3.57:	MLR mit Zielgrösse "Dicke" und den relevanten Qualitäts-Inputs (nach zusätzlicher Reduktion der Variablen Nr. 1 und Nr. 7)	150
Abbildung 3.58:	MLR mit Zielgrösse "Presskraft" und den relevanten Qualitäts-Inputs (aussortierbare Variablen mit Pfeilen gekennzeichnet)	152
Abbildung 3.59:	MLR mit Zielgrösse "Presskraft" und den relevanten Qualitäts-Inputs nach Reduktion der Variablen Nr. 1, Nr. 2, Nr. 3 und Nr. 7 (weiter aussortierbare Variable mit Pfeil gekennzeichnet)	153
Abbildung 3.60:	MLR mit Zielgrösse "Presskraft" und den relevanten Qualitäts-Inputs nach zusätzlicher Reduktion der Variable Nr. 5 (resultierender Informationsverlust ist grün gekennzeichnet)	154
Abbildung 3.61:	MLR mit Zielgrösse "Zerfallszeit" und den relevanten Qualitäts-Inputs (aussortierbare Variablen mit Pfeilen gekennzeichnet)	156
Abbildung 3.62:	MLR mit Zielgrösse "Zerfallszeit" und den relevanten Qualitäts-Inputs nach Reduktion der Variablen Nr. 2 und Nr. 6 (weiter aussortierbare Variable ist mit Pfeil gekennzeichnet)	157
Abbildung 3.63:	MLR mit Zielgrösse "Zerfallszeit" und den relevanten Qualitäts-Inputs (nach zusätzlicher Reduktion der Variable Nr. 3)	158
Abbildung 3.64:	MLR mit Zielgrösse "Zerfallszeit" und den relevanten Qualitäts-Inputs (nach zusätzlicher Reduktion von Variable Nr. 5)	159
Abbildung 3.65:	MLR mit Zielgrösse "Zerfallszeit" und den relevanten Qualitäts-Inputs nach zusätzlicher Reduktion von Variable Nr. 7 (resultierender Informationsverlust grün gekennzeichnet)	160
Abbildung 3.66:	MLR mit Zielgrösse "Freisetzung Wirkstoff X" und den relevanten Qualitäts-Inputs (aussortierbare Variablen mit Pfeilen gekennzeichnet)	162
Abbildung 3.67:	MLR mit Zielgrösse "Freisetzung Wirkstoff X" und den relevanten Qualitäts-Inputs (nach Reduktion der Variablen Nr. 2 und Nr. 6)	163
Abbildung 3.68:	Gegenüberstellung MLR mit Zielgrösse "Zerfallszeit" und den Einflussgrössen "Presskraft" (linke Grafik, mit Pfeil gekennzeichnet) und "Dicke" (rechte Grafik, mit Pfeil gekennzeichnet)	

	gekennzeichnet)	166
Abbildung 3.69:	Gegenüberstellung MLR mit Zielgrösse "Freisetzung Wirkstoff X" und den Einflussgrössen "Presskraft" (linke Grafik - mit Pfeil gekennzeichnet) oder "Dicke" (rechte Grafik - mit Pfeil gekennzeichnet)	167
Abbildung 4.1:	Vorgehensweise bei der simultanen Nutzung der logistischen Betrachtung und der Qualitätsbetrachtung	174
Abbildung 4.2:	Grüner Kreislauf: Qualitätsbetrachtung wirkt auf die logistische Sichtweise.....	176
Abbildung 4.3:	Blauer Kreislauf: logistische Betrachtung wirkt auf die Qualitätsbetrachtung	184

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1:	Gruppierung der qualitätsrelevanten Parameter in Qualitäts-Inputs und Qualitäts-Outputs.....	48
Tabelle 2.2:	Durchgeführte Datenanalysen mit den Qualitätsattributen	59
Tabelle 3.1:	Produktionsvolumina der vier Jahresproduktionspläne für die Simulationsläufe	67
Tabelle 3.2:	Berücksichtigte Endprodukte in den Produktionsplänen für die Simulationsläufe	67
Tabelle 3.3:	Miteinander korrelierte und aussortierte Qualitätsattribute der PCA sämtlicher Qualitätsattribute	91
Tabelle 3.4:	Relevanteste Variablen der PCA sämtlicher Qualitätsattribute und deren Einfluss auf "Objektgruppe FETTE 3100"	96
Tabelle 3.5:	Relevanteste Variablen der PCA sämtlicher Qualitätsattribute und deren Einfluss auf PC1	98
Tabelle 3.6:	Relevanteste Variablen der PCA sämtlicher Qualitäts-Inputs und deren Einfluss auf PC1	102
Tabelle 3.7:	Relevanteste Variablen der PCA sämtlicher Qualitäts-Outputs und deren Einfluss auf PC1	107
Tabelle 3.8:	Relevanteste Variablen der PCA von Teilgranulat A und deren Einfluss auf PC1..	111
Tabelle 3.9:	Relevanteste Variablen der PCA von Teilgranulat A und deren Einfluss auf PC1..	115
Tabelle 3.10:	Relevanteste Variablen der PCA der Tabletten und deren Einfluss auf PC1	121
Tabelle 3.11:	Resultate aus der Untersuchung aller Hauptkomponentenanalysen: Variablenselektion durch Reduktion der weniger relevanten Variablen	123
Tabelle 3.12:	Relevanteste Qualitätsattribute aus den Qualitäts-Inputs	127
Tabelle 3.13:	Relevanteste Qualitätsattribute aus den Qualitäts-Outputs	127
Tabelle 3.14:	Zusammenfassung der Resultate aus der Untersuchung der linearen Abhängigkeiten: Bestimmtheitsmasse für Kombinationen (Paare) der Qualitätsattribute	138
Tabelle 3.15:	Relevanteste Einflussgrößen der MLR mit Zielgröße "Dicke"	151
Tabelle 3.16:	Relevanteste Einflussgrößen der MLR mit Zielgröße "Presskraft"	155
Tabelle 3.17:	Relevanteste Einflussgrößen der MLR mit Zielgröße "Zerfallszeit"	161
Tabelle 3.18:	Relevanteste Einflussgrößen der MLR mit Zielgröße "Freisetzung Wirkstoff X" ..	164
Tabelle 3.19:	Zusammenfassung der Resultate aus der Untersuchung der Regressionsanalysen: Variablenselektion durch Reduktion der weniger einflussreichen Variablen für bestimmte Zielgrößen	170

1

Einleitung

1.1 Problemstellung und Zielsetzung

In der heutigen Zeit sind die Produktionsabläufe in der pharmazeutischen Industrie neben einem kontinuierlichen Kosten- und Produktivitätsdruck, auch aufgrund des kompetitiven Umfeldes massgeblich steigenden Qualitätsanforderungen ausgesetzt.¹ Die gesamte Produktionskette und deren Arbeitsschritte wird durch diese wachsenden Anforderungen an die Qualität massiv beeinflusst: die Latte des cGMP² wird dabei immer höher angesetzt. Zusätzlich wird dieser Umstand durch die in letzter Zeit verschärfte Inspektionspraxis der Arzneimittelbehörden verstärkt.

Das Bewusstsein des Kunden gegenüber der Qualität wird vor allem bei pharmazeutischen Produkten immer grösser. An dieser Stelle seien nur zwei Beispiele genannt, welche diese Entwicklung beeinflussen: einerseits fördern die Medien und die Werbung heutzutage die Sensibilisierung der Bevölkerung auf Krankheiten (wie z.B. die Vogelgrippe), andererseits steht die pharmazeutische Industrie wegen des immer verbreiteteren und lukrativeren Schwarzmarktes von gefälschten Produkten sehr stark in der Öffentlichkeit.

Ein pharmazeutisches Unternehmen ist in der heutigen Zeit gezwungen, qualitativ überdurchschnittliche Produkte möglichst kostengünstig auf den Markt zu bringen, um sich im harten Umfeld behaupten zu können. Nur so können sie auch dem hohen Standard der Kundenwünschen gerecht werden, dem sie verpflichtet sind.

Solche Umgebungsbedingungen und die wachsenden behördlichen Anforderungen an die Produktequalität, zwingen pharmazeutische Unternehmen zu einem immer grösseren Verständnis über Qualitätszusammenhänge qualitätsrelevanter Prozessparameter.³

¹ Vgl. hierzu auch Vuchkov01, Kap. 1

² Abkürzung für current **G**ood **M**anufacturing **P**ractices

Die qualitätsrelevanten Parameter, sowie deren Zusammenhänge und Veränderungen aus der Fülle an Produktionsdaten - welche jeder pharmazeutische Produktionsbetrieb generiert - herauszukristallisieren, transparent zu machen und in einen Gesamtkontext⁴ mit einer logistischen Betrachtungsweise zu bringen, stellt eine praxisnahe Herausforderung dar.

Da häufig die Kosten einer pharmazeutischen Produktion unabhängig von der Qualität betrachtet und damit nur entsprechend logistischer Fragestellungen beurteilt werden (wie z.B. nach der grösstmöglichen Produktivität von Produktionsanlagen, oder nach den geringstmöglichen Lagermengen)⁵ ist dieser Ansatz überaus wichtig. Gerade auch deswegen, weil insbesondere Veränderungen von Qualitätszusammenhängen auf den unternehmerischen Gesamterfolg einen erheblichen finanziellen Einfluss haben können.

Eine Möglichkeit, Zusammenhänge veränderter Qualitätsaspekte in der pharmazeutischen Produktion⁶ transparent und besser interpretierbar zu machen, und in einen Gesamtzusammenhang mit logistischen Fragestellungen zu bringen, wird durch den simultanen Einsatz und Nutzung von *Prozesssimulationsmodellen*⁷ und der Methode der *multivariaten Datenanalyse (MVA)* gegeben.

- Auf der einen Seite ist es mit *Prozesssimulationsmodellen* möglich, den kompletten Informations- und Materialfluss eines Produktionsbetriebes realitätsnah abzubilden und damit präzise logistische Fragestellungen zu beantworten.
- Auf der anderen Seite ermöglicht die *MVA*, die relevantesten Zusammenhänge von Einflussparametern der Qualität (kurz Qualitätsparameter oder Qualitätsattribute)⁸ eines komplexen Produktionsumfeldes aus der Fülle an vorhandenen Produktionsdaten herauszukristallisieren. Erst so können diese exakt interpretiert werden.

³ Nicht zuletzt durch die Behörden (allen voran der FDA - "American Food And Drug Administration"), wird dies immer mehr gewünscht. Siehe dazu auch die "New Concepts for Quality Assurance of the 21st Century", welche für eine hohe Produktequalität von den Unternehmen ein immer grösseres Verständnis über deren Prozess voraussetzt.

⁴ "Gesamtkontext" meint in diesem Zusammenhang die ganzheitliche Betrachtungsweise der logistischen Aspekte wie Zeit und Geld zusammen mit den Qualitätsaspekten.

⁵ Eine solche in gewisser Weise isolierte Betrachtung von Gesamtproduktionskosten rührt unter anderem daher, dass Qualitätsfaktoren an sich immer noch häufig schwer greifbar sind und so verständlicherweise oft als weniger bedeutend eingestuft werden als transparente Kostenfaktoren wie beispielsweise Produktions- oder Wartungskosten.

⁶ Im Folgenden wird als Beispiel eine "galenische Produktion fester Arzneiformen", d.h. eine Solida-
produktion betrachtet.

⁷ Der Begriff "Prozesssimulationsmodell" wird im Folgenden gleichbedeutend mit dem Begriff "Simulationsmodell" verwendet.

⁸ In der vorliegenden Arbeit stellt "Qualitätsattribut" ein Synonym für "Qualitätsparameter" dar.

Erst das Zusammenspiel dieser beiden Hilfsmittel ermöglicht es, logistische Simulationsmodelle unter Berücksichtigung einer Qualitätsbetrachtung *ganzheitlich* aufzustellen und interpretieren zu können.

Durch die Kombination der beiden Methoden Prozesssimulation und MVA lassen sich Konsequenzen von sich verändernden Qualitätsanforderungen auf die Produktionsabläufe in einem gesamtheitlichen Bilde darstellen.

Die Kenntnis über die gegenseitigen Abhängigkeiten qualitätsrelevanter Parameter würde es erlauben, Qualitätsaspekte bei der Modellierung von Simulationsmodellen zu berücksichtigen und deren Simulationsläufe somit ganzheitlicher und umfassender interpretieren zu können. Auf der anderen Seite würden die Erkenntnisse aus der Nutzung der Simulationsmodelle neue Anhaltspunkte für Datenanalysen hinsichtlich der Qualität geben.

Die heute zur Verfügung stehenden Computerprogramme (Software) für Prozesssimulation zeichnen sich allerdings dadurch aus, dass sie vorwiegend für die Beantwortung von logistischen Fragestellungen ausgelegt sind und derzeit keine einfache Möglichkeit besteht, Modelle multivariater Datenanalysen zu implementieren oder abzubilden. Fragen nach dem optimalen Durchsatz einer Produktionslinie⁹, einem möglichst klein gehaltenem Lagerbestand oder nach einer minimalen Rüstzeit zwischen Kampagnen verschiedener Produkte, beherrschen nach wie vor die Entwicklung solcher Simulationsprogramme.

Da die pharmazeutischen Unternehmen heutzutage gezwungen sind, unter einem steigenden Kostendruck eine bestmögliche Qualität zu produzieren, reicht es gegenwärtig nicht mehr aus, die Prozesse nur aus logistischen Blickwinkeln zu betrachten und Simulationsmodelle isoliert zu nutzen. Die Untersuchung der Zusammenhänge der Qualität wird in der pharmazeutischen Industrie immer wichtiger und es bedarf einer ganzheitlichen Betrachtungsweise, wenn Prozesse analysiert, ausgewertet und optimiert werden. Die einseitige, logistische Betrachtungsweise allein reicht nicht mehr aus, um sich in dem harten, kompetitiven Umfeld unter den steigenden Qualitätsanforderungen behaupten zu können.

Die *Verknüpfung* von logistischen Fragestellungen mit den Betrachtung und Analyse von Qualitätszusammenhängen ist unerlässlich geworden: Zusammenhänge von Qualitätsveränderungen in einem Gesamtzusammenhang darstellen und interpretieren zu können, ist für die pharmazeutische Produktion von grösstem Interesse und bildet die Grundlage, um

⁹ In den Produktionsbetrieben wird häufig von "Produktionslinien" gesprochen: gemeint ist damit die komplette Einheit einer Produktionsmaschine.

Prozesse und Abläufe bei einer möglichst hohen Qualität möglichst kostengünstig auslegen zu können. Dies stellt für die Unternehmen einen sehr grossen Benefit dar.

Die Transparenz einer solchen gesamtheitlichen Betrachtungsweise schafft eine fundierte Basis, um einfachere Rückschlüsse auf Kostenauswirkungen von Qualitätsveränderungen zu ziehen. So kann sichergestellt werden, dass die finanziellen Aspekte und die Qualitätsaspekte nicht isoliert betrachtet und in einen - unternehmerisch überaus wichtigen - Zusammenhang gestellt werden.

Dies ist nicht nur für Investitionsentscheide wichtig, sondern kann auch massgeblich cGMP- und Qualitäts-Schulungen verbessern, indem den Mitarbeitern auf eine nachvollziehbare Art und Weise, Konsequenzen von Qualitätsveränderungen durch ihr Handeln vor Augen geführt werden könnten.

Handlungsspielraum für Optimierungen innerhalb spezifizierter Limiten

Durch die Untersuchung solcher mehrdimensionaler Zusammenhänge von Qualitätsparametern in multivariaten Datenanalysen kann zudem die immense (und leider oft zu wenig genutzte) Menge an Daten, welche in jeder pharmazeutischen Produktion nicht zuletzt aufgrund behördlicher Anforderungen anfallen, sinnvoll genutzt und daraus wichtige Erkenntnisse gezogen werden.

Vor allem die Nutzung der Produktionsdaten von freigegebenen Chargen¹⁰ ist dabei von grossen Interesse. Durch die Analyse von freigegebenen Produktionschargen wird der Handlungsspielraum durchleuchtet, welchen man für Optimierungen *innerhalb registrierter Limiten* hat. Dabei ist vor allem hilfreich, dass solche Untersuchungen ohne Versuchsplanungen durchgeführt werden können, wo stets die Gefahr bestünde, dass nachher die untersuchten Chargen nicht freigegeben werden können, da sie ausserhalb der Limiten¹¹ liegen würden.

Aufgrund des enormen Zeitdrucks, mit dem neue Produkte auf den Markt gebracht werden müssen ("Time to Market", vgl. dazu Schö98, S. 52) ist es oft unmöglich, sich ein detailliertes Verständnis darüber zu verschaffen, wieso es eine erkennbare Variabilität bei den Herstellungsprozessen gibt und wodurch diese hervorgerufen wird. Zudem sind pharmazeutische Prozesse oft extrem komplex und werden von vielen verschiedenen Parametern beeinflusst.

¹⁰ Das Wort "Charge" wird gleichbedeutend mit dem Wort "Batch" verwendet.

¹¹ Wenn Werte ausserhalb von spezifizierten Limiten liegen, wird auch als OOS ("Out Of Specification") bezeichnet.

Dies kann dazu führen, dass neue Prozesse oftmals anhand Testversuchen und Experimenten empirisch entwickelt werden ("trail and error") und so quasi eine gute Qualität durch Elimination der schlechten Einflüsse am Ende der Produktion erreicht wird.¹²

Dadurch steigt wiederum die Gefahr, dass Prozesse nicht vollständig robust sind und es so in einer Routineproduktion zu Qualitätsschwankungen durch die nicht erklärte Variabilität kommen kann. Die Prozesse müssen dann bei Schwierigkeiten im Nachhinein optimiert werden müssen, was immer mit sehr hohen Kosten verbunden ist.

Neben den relativ einfach zu messenden Kosten, welche bei qualitativ ungenügenden Produktionschargen anfallen (wie beispielsweise der Ausschuss oder die Nacharbeit), sind in diesem Zusammenhang vor allem aber auch die "versteckten", schwer zuweisbaren Kosten zu nennen: so z.B. ein Imageverlust oder die ungenutzten Marktchancen.

Man spricht hier auch vom sog. "Eisbergeffekt" der Qualitätskosten (**Abb. 1.1**): während die normalerweise gemessenen Qualitätskosten lediglich die "Spitze des Eisbergs" ausmachen, sind es meistens die "unter der Oberfläche versteckten" Qualitätskosten, welche für den Untergang eines Schiffes verantwortlich sind.¹³

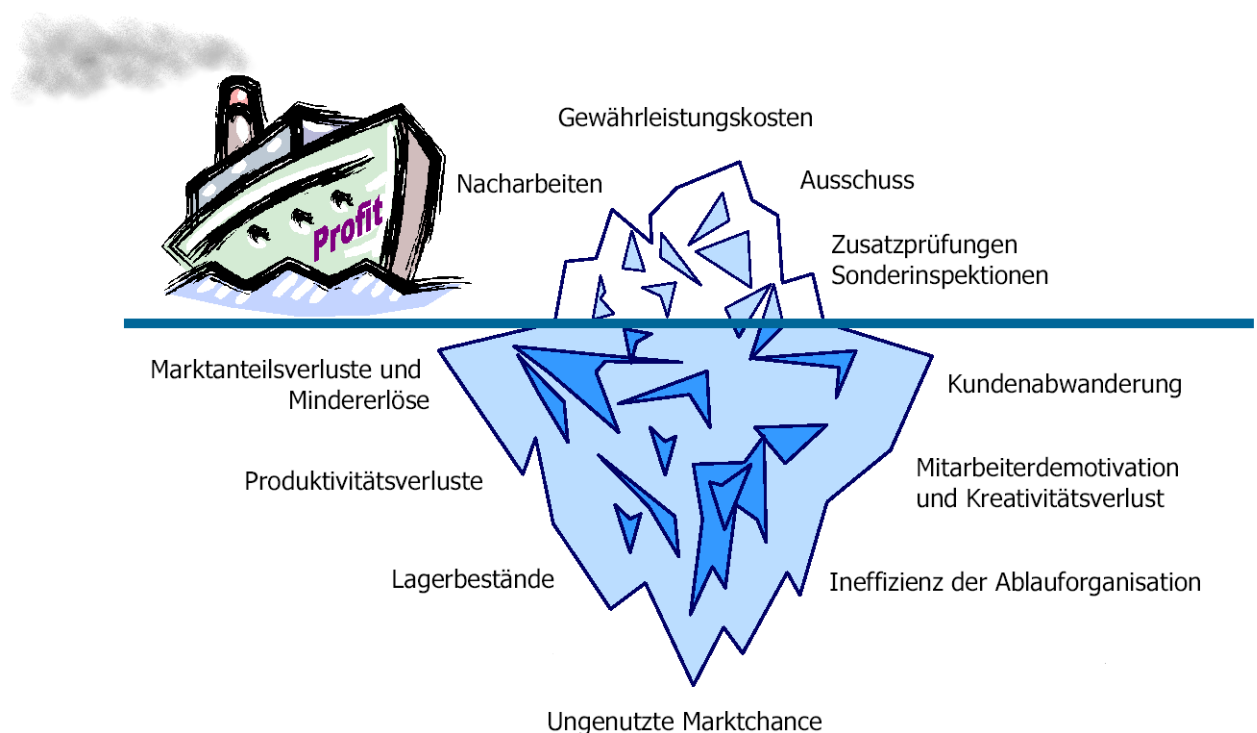


Abb. 1.1 Eisberg der (versteckten) Qualitätskosten¹⁴

¹² Vgl. hierzu auch PharmPowTech05, S. 5ff.

¹³ Siehe hierzu auch Camp90, S. 9ff.

Das Verständnis über die vorhandene multivariate Vielfalt historischer Prozessdaten sowie über die gegenseitige Wechselbeziehungen deren Parameter, ist zwingend notwendig, um eine hohe Qualität nachhaltig zu produzieren und vor allem auch transparent nachzuvollziehen. Die Qualität sollte dabei nicht durch die Reduktion von “schlechtem Einfluss” erreicht werden, sondern aus der Gestaltung der Herstellprozesse heraus *resultieren*.

Ziel dabei ist es, sich den “Datenfriedhof” an relevanten und ungenutzten Daten zu Nutze zu machen, indem daraus das Maximum an Informationsgehalt extrahiert wird. Die Variablenvielfalt wird reduziert und so die Daten der kritischen Prozessparameter zu möglichst aussagekräftigen Informationen verdichtet. Dieses Ziel kann mit Hilfe der MVA erreicht werden.

Das fundierte und detaillierte Verständnis über die Eigenschaften und gegenseitige Einflussnahme der Prozessparameter würde beispielsweise die Möglichkeit schaffen, in einem Produktionsprozess “vorauszu sehen” und vorherzusagen. Dies würde von dem eingangs erwähnten, “retrospektiven” Problemlösungsprozess wegführen und ein umfassenderes “mechanistisches Verständnis” über die Prozesse ermöglichen.

Die dadurch erreichte Reduktion der Variabilität führt neben einer Steigerung der Robustheit der Prozesse auch zu einer Reduktion von teurem Ausschuss.

Auf diesen Grundgedanken beruht auch der Ansatz für die neuen Konzepte der Qualitätssicherung der FDA (“New Concepts for Quality Assurance of the 21st Century”), welche sich mit der Wissenspyramide (**Abb. 1.2**) illustrieren lässt.

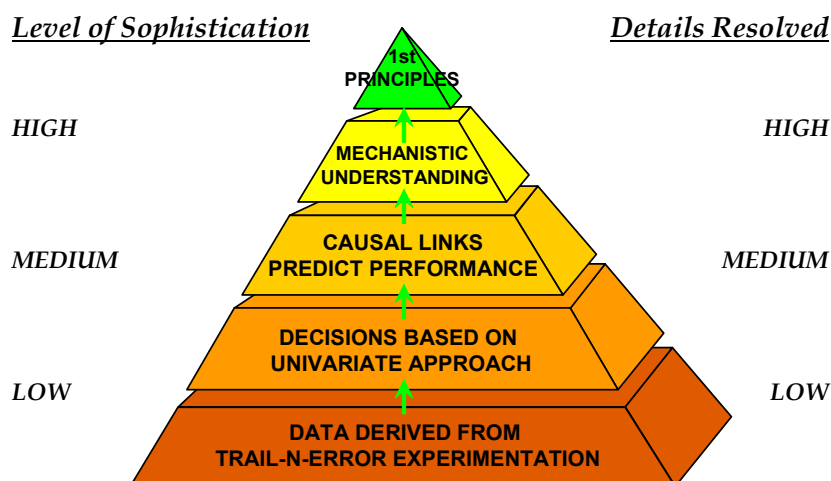


Abb. 1.2 Product and Process Quality Knowledge Pyramid (Quelle: Dr. A Hussain, FDA)

¹⁴ In Anlehnung an Camp90, S. 11: die normalerweise gemessenen, sichtbaren Qualitätskosten bilden nur die Spitze des Eisbergs. Die weitaus gravierenderen sind allerdings “versteckt” unter der Oberfläche und machen den grössten Teil der gesamthaften Qualitätskosten aus.

Ziel dieses neuen Ansatzes ist es, in die Spitze dieser "Wissenspyramide" zu gelangen und das vollumfängliche Verständnis der Prozesse zu nutzen um gute Qualität durch die einzelnen Herstellprozesse *selbst zu erreichen* ("Quality by Design").

Das Zusammenspiel und *Synthese* der *Prozesssimulation* und *multivariate Datenanalyse* würde es ermöglichen, die logistische Betrachtung und die Qualitätsbetrachtungen zu kombinieren um so die Grundlage für ganzheitlichere Interpretationen zu schaffen. Diese Untersuchung bildet den Inhalt dieser Arbeit.

Dabei wird in der vorliegenden Arbeit auf folgende Fragestellungen eingegangen:

- Wie sieht ein möglicher Aufbau eines Prozesssimulationsmodells in einer Solida-Produktion für die Untersuchung logistischer Fragestellungen aus?
- Welche möglichen Qualitätsparameter gibt es in einer Solida-Produktion?
- Welche Zusammenhänge und gegenseitigen Abhängigkeiten weisen solche Parameter untereinander auf?
- Wie können solche Qualitätszusammenhänge mit dem erstellten Simulationsmodell in einen Gesamtkontext gebracht, kombiniert und ganzheitlich interpretiert werden?

Neuartiger, innovativer Ansatz in der Forschungslandschaft

Eine Verknüpfung der Sichtweisen der *Prozesssimulation* (resp. der Logistik im Allgemeinen) und der *Datenanalyse* bildet die Grundlage für ein erweitertes, gesamthafes Konzept eines umfassenden Qualitätsmanagementssystems.

Diese Synthese und Kombination stellt als *ganzheitliche Qualitätsbetrachtung* einen *neuartigen, innovativen Ansatz eines "Total Quality Management" (TQM)* dar.

Auch die Untersuchung der momentanen Forschungslage hat dies bestätigt und gezeigt, dass es wohl eine Fülle an Literatur und Untersuchungen zu den einzelnen Betrachtungsebenen gibt, es jedoch bislang *keine umfassenden Untersuchungen* zu einer *Verknüpfung* der logistischen Betrachtung und der Qualitätsbetrachtung mittels multivariater Datenanalyse gibt.¹⁵

Dem soll mit der vorliegenden Untersuchung Abhilfe geschafft werden.

¹⁵ Diese Tatsache ermöglichte es zudem, die vorliegende Arbeit praxisnah mit reellen Daten aufzubauen und nicht als eine Kombination oder durch weiterführende Interpretationen von vorhandener Literatur durchzuführen.

1.2 Methodik und weiteres Vorgehen

Die Antworten auf die zuvor genannten Fragestellungen werden auf zwei Betrachtungsebenen, einer Macro- und einer Micro-Ebene, erarbeitet (**Abb. 1.3**).

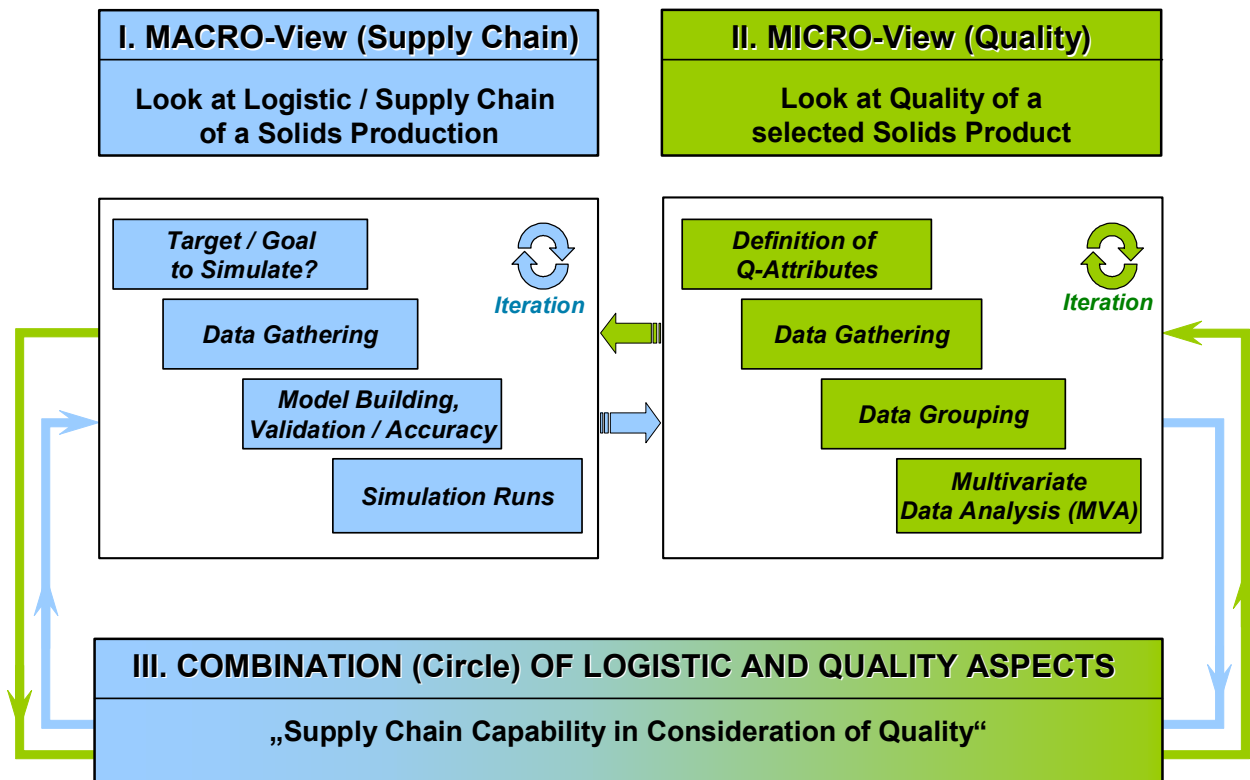


Abb. 1.3 Bearbeitungsmethodik der Fragestellung

- 1) Zu Beginn wird in einer ersten Phase auf einer *Macro-Ebene* (**Abb. 1.3**, blaue Ebene) mit der Software eines Prozesssimulationsprogramm ein *Modell einer galenischen Produktion fester Arzneiformen* erarbeitet.

Der Aufbau des Modells berücksichtigt sämtliche Abläufe einer Solida-Produktion und wird mit dem Augenmerk auf *logistische Fragestellungen* (d.h. ohne Berücksichtigung von *Qualitätsbetrachtungen*) erstellt.

Ein solches Modell kann dann beispielsweise genutzt werden, um Untersuchungen der Einflüsse auf die gesamte logistische Kette ("Supply Chain")¹⁶ einer Solida-Produktion durchzuführen; so z.B. die Verkürzung der Lieferfrist bzw. Verbesserung der Liefertreue.

¹⁶ Vgl. hierzu auch Schö98, S. 52ff.

Folgende Bereiche werden im Simulationsmodell detailliert abgebildet:

- die Informationsflüsse,
- der komplette Materialfluss,
- die Herstellungs- bzw. Verarbeitungsstufen des Dispensings, der Granulierung¹⁷, der Tablettierung, der Kapsulierung sowie der Lackierung,
- deren Produktions- und Reinigungszeiten sowie
- die hergestellten Produktionsvolumina.

Das Simulationsmodell, welches aus dem iterativen Prozess dieser Macro-Sicht resultiert, wird dann retrospektiv mit reellen Produktionsdaten eines vergangenen Jahres validiert. Es muss sichergestellt werden, dass das Modell ein realitätsnahes und zuverlässiges Abbild der tatsächlichen Gegebenheiten darstellt, bevor es für Simulationen genutzt werden kann.

Basierend auf zukünftig sinkenden Produktionsvolumina, soll dann das validierte Modell genutzt werden, um die Kapazitäten sowie Produktionsauslastungen und -schwankungen der vorhandenen Produktionsanlagen zu simulieren.

Entsprechend dieser Produktionspläne¹⁸ kann so beispielsweise simuliert werden, wie gross die Anzahl der zur Verfügung stehenden Produktionslinien sein muss, damit die Produktionsvolumina ohne unnötige freie Überkapazitäten hergestellt werden können.

- 2) In einer zweiten Phase wird dann auf einer *Micro-Ebene* (**Abb. 1.3**, grüne Ebene) eine Qualitätsuntersuchung abgebildet, indem ein ausgewähltes Produkt hinsichtlich seiner *Qualitätszusammenhänge* untersucht wird. Um dabei die Komplexität der Zusammenhänge auf ein Minimum zu reduzieren, werden dabei lediglich die Bereiche der *Granulierung* und der *Tablettierung* analysiert.

Nachdem von dem untersuchten Produkt verschiedene Qualitätsattribute bzw. -parameter bestimmt und in *Qualitäts-Inputs* und *Qualitäts-Outputs* gruppiert worden sind, wer-

¹⁷ Bei der Modellierung und Abbildung der Granulierung wird zwischen alkoholischer und wässriger Granulierung unterschieden.

¹⁸ Ein Produktionsplan bezeichnet eine vorgegebene Sequenz von (zukünftig) abzuarbeitenden Aufträgen.

den von rund *80 reell produzierten, freigegebenen Chargen* jeweils die dazu während der Produktion erfassten Werte zusammengetragen. Diese Werte bilden die Datenbasis für die anschliessende MVA.

Bei der Gruppierung der Qualitätsattribute wurde folgendermassen vorgegangen:

- Von den Daten der Aktivitäten und Herstellungsschritte¹⁹, welche der Mitarbeiter gemäss der Herstellungsvorschrift durchführt oder dokumentiert, werden diejenigen als *Inputs der Qualität* definiert, welche der Mitarbeiter *manuell bzw. händisch beeinflussen* kann. So z.B. die Eingabe von Einstellparametern an der Granuliermaschine oder an dem Trockner.²⁰
- Als *Outputs der Qualität* werden diejenigen Daten klassifiziert, welche den *jeweiligen Zustand* eines verarbeiteten Materials *charakterisieren*. Beispielsweise kann dies die absolute Feuchte eines Granulates, oder Daten der Inprozesskontrolle²¹ (Dicke, Härte, Zerfallszeit oder Wirkstofffreisetzung) einer Tablette sein.

Die in Inputs und Outputs gruppierten Prozessdaten werden dann anschliessend in einer *strukturierten multivariaten Daten- und Regressionsanalyse*²² auf ihre *gegenseitigen multivariaten funktionalen Zusammenhänge* oder *Interaktionen* hin untersucht.

So werden bei dem ausgewählten Produkt von den vielen Qualitätsparametern die relevantesten und kritischsten der Qualitäts-Inputs und der Qualitäts-Outputs herausgestrichen und deren *wichtigste Qualitätszusammenhänge und -interaktionen* herausgeschält.

3) In einer abschliessenden dritten Phase soll untersucht werden, wie sich die gewonnenen Erkenntnisse und Resultate der beiden Betrachtungsebenen (Micro- und Macro-Betrachtung) *gegenseitig ergänzen* (**Abb. 1.3**, Kreisläufe).

Dabei wird darauf eingegangen, wie die Analyse und Untersuchung der Qualitätsattribute sowie das zuvor unter Berücksichtigung von logistischen Aspekten erstellte Simula-

¹⁹ Jede Verarbeitungsstufe beinhaltet seinerseits Verarbeitungs- bzw. Herstellungsschritte, welche die Verarbeitung eines Produktes definieren.

²⁰ Vgl. hierzu Vuchkov01, Kap. 1

²¹ Der Begriff Inprozesskontrolle wird auch mit "IPC" (In Process Control) bezeichnet.

²² Ein mögliches Ziel einer solchen multivariaten Datenanalyse wäre, bei Kenntnis der Qualitäts-Inputs bestimmte relevante Zielgrössen der Qualitäts-Outputs anhand mathematischer Beziehungen so genau als möglich vorhersagen zu können, und so frühzeitig auf Entwicklungen bzw. Veränderungen der Qualität Einfluss nehmen zu können. Siehe hierzu auch Backhaus05, S. 46ff.

tionsmodell kombiniert, und diese beiden Methoden *simultan genutzt* werden können. Im Speziellen soll untersucht werden, wie sich die Betrachtung und Analyse der Qualitätszusammenhänge (Microsicht), sowie der Modellaufbau resp. die Simulationläufe²³ des Simulationsmodells und dessen Verhalten (Macrosicht) gegenseitig beeinflussen.

Man kann davon ausgehen, dass die gewählten Randbedingungen und Untersuchungsgegenstände der einen Betrachtungsebene eine direkte Konsequenz auf die andere Ebene haben wird. Die gewonnenen Erkenntnisse werden dabei Ansätze für neue Untersuchungen generieren. Aus diesem Grunde sind die abgestuften Prozesse der Macro- sowie Micro-Ebene auch iterativ dargestellt, da jede neue Untersuchungsbedingung oder Erkenntnis der einen Ebene einen direkten Einfluss auf die andere Ebene hat.

Die Erkenntnisse aus der Macro-Ebene beispielsweise stossen mögliche neue Untersuchungsbedingungen bzw. neue Ideen in der Micro-Ebene an. Die Erkenntnisse aus dieser erweiterten Untersuchung in der Micro-Ebene geben dann wiederum Rückschlüsse auf weitere Untersuchungen in der Macro-Ebene (**Abb. 1.3**, durch blaue Pfeile dargestellt).

Dieser Kreislauf besteht auch in die gegengesetzte Richtung, indem die Erkenntnisse aus der genaueren Qualitätsbetrachtung in der Micro-Ebene neue Ansätze einer logistischen Betrachtung und des Simulationsmodells anstossen (**Abb. 1.3**, durch grüne Pfeile dargestellt).

Erst so entsteht ein “dynamischer Kreislauf”, welcher die effiziente Verknüpfung dieser beiden Vorgehensweisen ermöglicht.

Die Kombination dieser beiden Betrachtungsebenen, welche durch diesen Kreislauf der beiden Ebenen erzielt wird, stellt einen wiederholbaren Prozess dar und kann somit als eine “Verschmelzung” (in **Abb. 1.3** farblich zu erkennen) der logistischen Betrachtung mit der Qualitätsbetrachtung gesehen werden.

Der Einsatz eines solchen Simulationsmodell, welches mit den Erkenntnissen über Qualitätszusammenhänge aus der MVA ergänzt wird, soll dabei als Ergänzung zu den bisherigen Methoden der Qualitätssicherung verstanden werden und diese auch nicht ersetzen.

²³ Ein Simulationslauf bezeichnet einen einzelnen Durchlauf von einer vorgegebenen Auftragsstruktur bzw. -sequenz (Produktionsplan) durch das Simulationsmodell: dabei werden die einzelnen Aufträge sequentiell von Anfang (Dispensing) bis zum Ende (Lagerbereich des fertigen Produktes) durch das Modell geschleust.

1.3 Aufbau der Arbeit

Ausgehend von der Beschreibung der Problem- und Zielvorstellung (Kapitel 1), ergeben sich folgende Arbeitsschwerpunkte, welche die weitere Vorgehensweise festlegen (vgl. **Abb. 1.4**) und die gewonnenen Erkenntnisse schrittweise analysieren und bearbeiten.

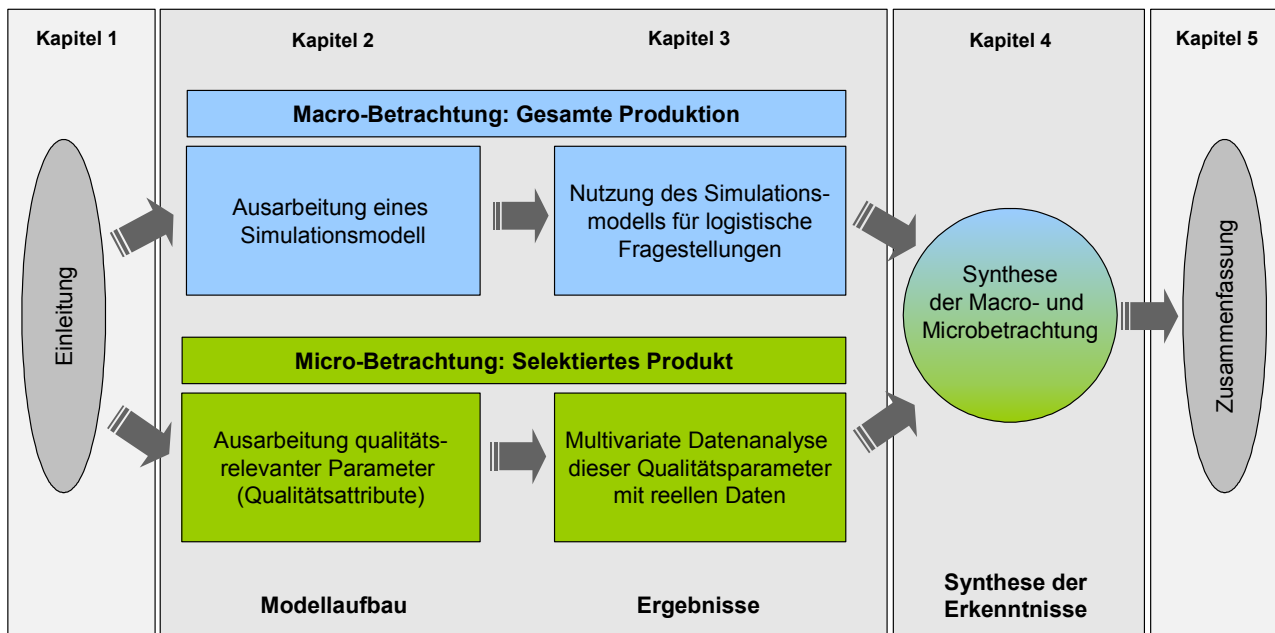


Abb. 1.4 Aufbau der Arbeit

In Kapitel 2 werden die angewendeten Methoden und der Modellaufbau dargestellt. Dabei wird zwischen einer Macro- und der Microbetrachtung unterschieden, welche mit unterschiedlichen Computerprogrammen bearbeitet werden:

- Mit der Prozesssimulationssoftware D_3GO^{TM} der Firma *brightrivers SA* wird in einem ersten Schritt in einer Macrosicht ein *Simulationsmodell einer gesamten galenischen Produktion fester Arzneiformen* (Solida-Produktion) erstellt, welches die Basis für Untersuchungen logistischer Fragestellungen ist.
Beim Aufbau dieses Simulationsmodells werden bestimmte Randbedingungen festgelegt: so wird unter anderem nur auf die eigentlichen Herstellungsstufen einer Solida-Produktion eingegangen und damit der Fokus bei der Modellierung auf die *logistischen Abläufe* gelegt.
- Basierend auf Produktionsdaten reell produzierter Chargen eines selektierten Produktes

der Solida-Produktion, werden in einem zweiten Schritt in einer Microsicht *Qualitätsparameter der Verarbeitungsstufen Granulierung und Tablettierung* festgelegt, welche dann anschliessend in Qualitäts-Inputs und -Outputs gruppiert werden.

Diese mehrdimensionale Datenvielfalt wird dann in einer *multivariaten Datenanalyse* (MVA) mit Hilfe einer Hauptkomponentenanalyse (Principal Component Analysis, PCA) und einer multilinenen Regression (MLR) vereinfacht, indem u.a. die Menge der Variablen signifikant reduziert werden soll. So können die relevantesten Qualitätszusammenhänge herausgeschält und die wichtigsten Informationen verdichtet und transparent beschrieben werden.

Die multivariate Datenanalyse wird mit der Software *The Unscrambler®* der Firma CAMO PROCESS AS durchgeführt.

Anschliessend werden in Kapitel 3 die Ergebnisse der Untersuchungen dieser beiden Betrachtungsebenen erarbeitet und diskutiert. Einerseits werden dabei die Simulationsläufe des Modells aus der Macrosicht, andererseits die Resultate der multivariaten Datenanalyse für das selektierte Produkt aus der Microbetrachtung detailliert erarbeitet und untersucht.

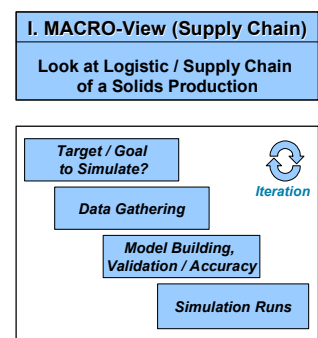
In einer Synthesephase wird in Kapitel 4, aufbauend auf den gewonnenen Ergebnissen, ein praxisorientiertes Vorgehensmodell erarbeitet, wie die Erkenntnisse aus der MVA mit der Nutzung des Simulationsmodell kombiniert werden können. Insbesondere wird dargelegt, wie die Betrachtung und Analyse der Qualitätszusammenhänge (Microsicht) den Aufbau und das Verhalten des Simulationsmodells (Macrosicht) beeinflusst - und umgekehrt.

In dem abschliessenden Kapitel 5 werden die Erkenntnisse nochmals kurz zusammengefasst und in einem Ausblick noch auf die offenen Punkte eingegangen, welche während den Untersuchungen dieser Arbeit beobachtet wurden.

2

Methoden und Modellaufbau

2.1 Macrosicht: Prozesssimulationsmodell einer galenischen Produktion fester Arzneiformen



2.1.1 Untersuchungsgegenstand und Randbedingungen

Beim Aufbau des Simulationsmodells, mit welchem logistische Fragestellungen bearbeitet und untersucht werden sollen, wurden die Bereiche der eigentlichen Verarbeitungsstufen einer Solida-Produktion berücksichtigt. Diese gliedern sich im Allgemeinen in

- das Dispensieren von Rohstoffen, dem
- anschliessenden Granulieren, sowie dem
- Kapsulieren, Tablettieren sowie Lackieren.

Zwischen diesen Herstellungsstufen existieren temporäre Zwischenlager.

Diese Bereiche bilden somit neben den Produktions- und Reinigungszeiten sowie dem Produkteportfolio der verschiedenen Endprodukten, welche in einer solchen Solida-Produktion hergestellt werden, des *System* (**Abb. 2.1**) für die Modellierung des Simulationsmodells.

Da jegliche Qualitätszusammenhänge in den Aufbau des Modells nicht einbezogen werden sollen, und das Modell nur auf logistische Fragestellungen ausgelegt werden soll, bildet die Qualitätsbetrachtung einen Bestandteil des *Umfeldes*.

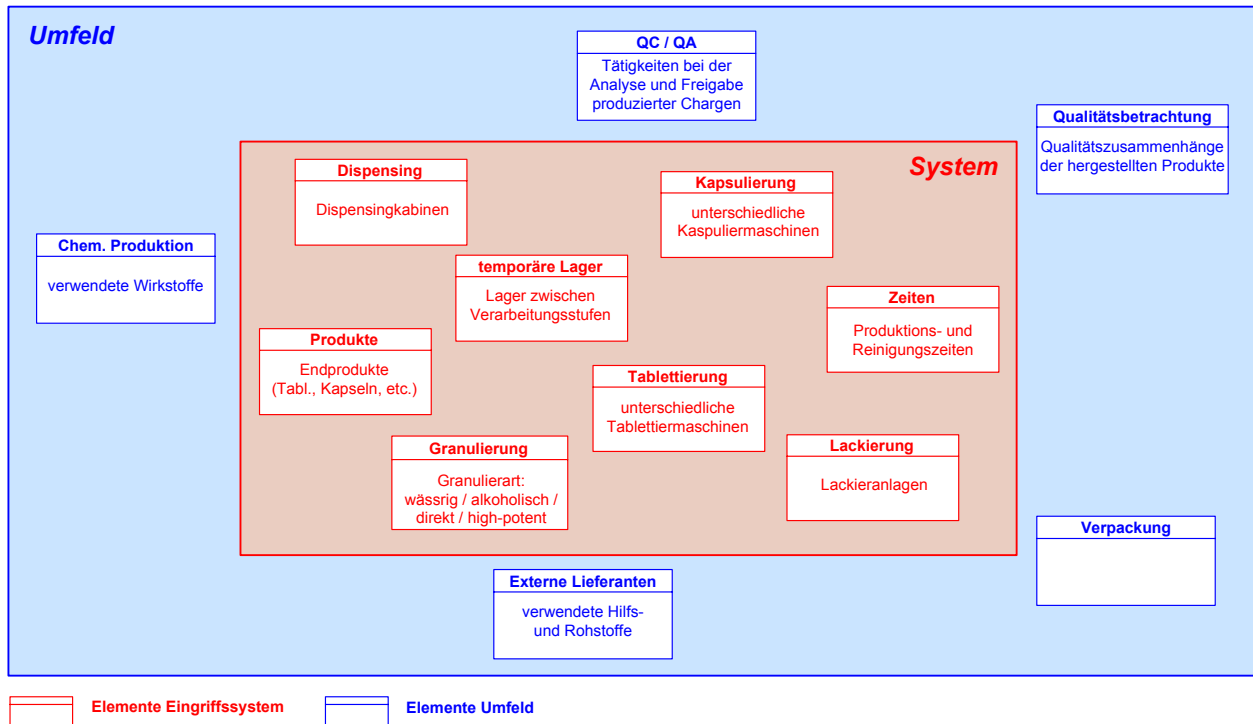


Abb. 2.1 Systemabgrenzung des Prozesssimulationsmodells (logistische Betrachtung)

Auch die Herstellung bzw. Lieferung der Wirkstoffe und Hilfsstoffe, die Arbeitsschritte in der Qualitätssicherung und -kontrolle (kurz QC/QA)²⁴ sowie der Verpackung, wurden in dem Wirkungsbereich und Projektrahmen des Simulationsmodells nicht berücksichtigt und befinden sich deshalb im *Umfeld*.

Für den Modellaufbau wurde somit der Hauptaugenmerk auf die eigentlichen Produktionsschritte der Solida-Produktion gelegt, da das Abbilden der genannten Bereiche des Umfeldes zu einem zu komplizierten Aufbau des Simulationsmodells führen würde.²⁵

Die Systemabgrenzung (**Abb. 2.1**)²⁶ ist auch hinsichtlich der zweiten Phase dieser Arbeit sinnvoll, wo ein Produkt auf deren Qualitätszusammenhänge untersucht wird und dabei die

²⁴ Der Begriff Qualitätssicherung wird auch mit QA (**Q**uality **A**ssurance) und der Begriff Qualitätskontrolle mit QC (**Q**uality **C**ontrol) bezeichnet.

²⁵ Man ging dabei von dem Grundsatz aus, dass man ein Modell genau entsprechend der Fragestellung bzw. Untersuchungsgegenstand aufsetzen sollte und dass dabei die zu erwartenden Ergebnisse desto realistischer werden sein werden, je simpler das Modell gehalten wird.

Verarbeitungsstufen der Granulierung und Tablettierung fokussiert werden (siehe **Kapitel 1.2**). Dabei wurden auch die unterschiedlichen Produktionsmaschinen berücksichtigt.

Es wurde dabei von einem Produktionsbetrieb einer Solida-Produktion (**Abb. 2.2**) ausgegangen, in welchem während fünf Tagen in der Woche zweischichtig (0600 bis 1400 Uhr, 1400 bis 2200 Uhr) produziert wird: die Verarbeitungs- und Reinigungsschritte können daher nur in den beiden Schichten ausgeführt werden und müssen bei Bedarf in der darauffolgenden Schicht beendet werden.

Folgende Produktionslinien und Zwischenlager sind in dem vorliegenden Produktionsbetrieb vorhanden:

- 8 identischen Dispensingkabinen (Dispensing)²⁷,
- 3 identischen wässrigen (aqueous Granulation)
- 1 Granulieranlage, welche im Grunde genommen eine wässrige Granulierung darstellt, aber für das Granulieren hochwirksamer Präparate vorgesehen ist (high-potent),
- 2 identische alkoholische Granuliermaschinen (alcoholic Granulation),
- 1 Direkt-Granulieranlage (direct Granulation),
- 6 identische Kapsuliermaschinen (Encapsulation),
- 8 Tablettiermaschinen (Tableting),
- 2 identische Lackiermaschinen (Coating),
- 1 Zwischenlager nach dem Dispensing (INT 1)²⁸,
- 1 Zwischenlager nach der Granulierung (INT 2) sowie
- 1 Zwischenlager nach der Tablettierung (INT 3).

Die acht Tablettiermaschinen bestehen aus zwei verschiedenen Technologien (Zentrifugal- und Gravitationstechnologie, wobei das Granulat mittels Zentrifugal- bzw. Gravitationskraft in die Matrizen geschleudert wird), und sind von verschiedenen Herstellern: fünf (5) Maschi-

²⁶ Diese Systemabgrenzung besitzt keinen Anspruch auf Vollständigkeit und wurde lediglich hinsichtlich der Problemstellung (Erstellung eines Modells) untersucht. In Realität besitzt eine Systemabgrenzung einer Solida-Produktion und ihres Umfeldes einen weitaus komplexeren Aufbau.

²⁷ Im Modell selber werden Bezeichnungen ausschliesslich in englischer Sprache gewählt.

²⁸ "INT" bedeutet "Intermediate Buffer" und bezeichnet die temporären Zwischenlager, welche das Material durchläuft.

nen sind von Hersteller FETTE (wobei zwischen den Modellen mit Einzelrundläufern (Modell 2080 / 2090) und den leistungsfähigeren Doppelrundläuferpressen (Modell 3090 / 3100) unterschieden wird), zwei (2) Maschinen von IMA sowie eine (1) von Hersteller KORSCH. Von den beiden IMA-Tablettiermaschinen wird eine - analog zu der Granulierung, für das Verarbeiten hochwirksamer Tabletten (high-potent) verwendet. Bei dieser Tablettiermaschine ist, wie auch bei der high-potent Granulieranlage, unter anderem auch eine Schleuse als Schutz vorhanden.

Die Tablettengranulate können - je nach Validierung - nur auf bestimmten Modellen von Tablettiermaschinen verarbeitet werden.

In der Tablettierung wird zu Beginn einer Kampagne eine IPC-Prüfung von einigen Tabletten durchgeführt, welche ca. 30 Minuten in Anspruch nimmt. Erst nach dieser Prüfung kann das eigentliche Verpressen des gesamten Granulates beginnen.

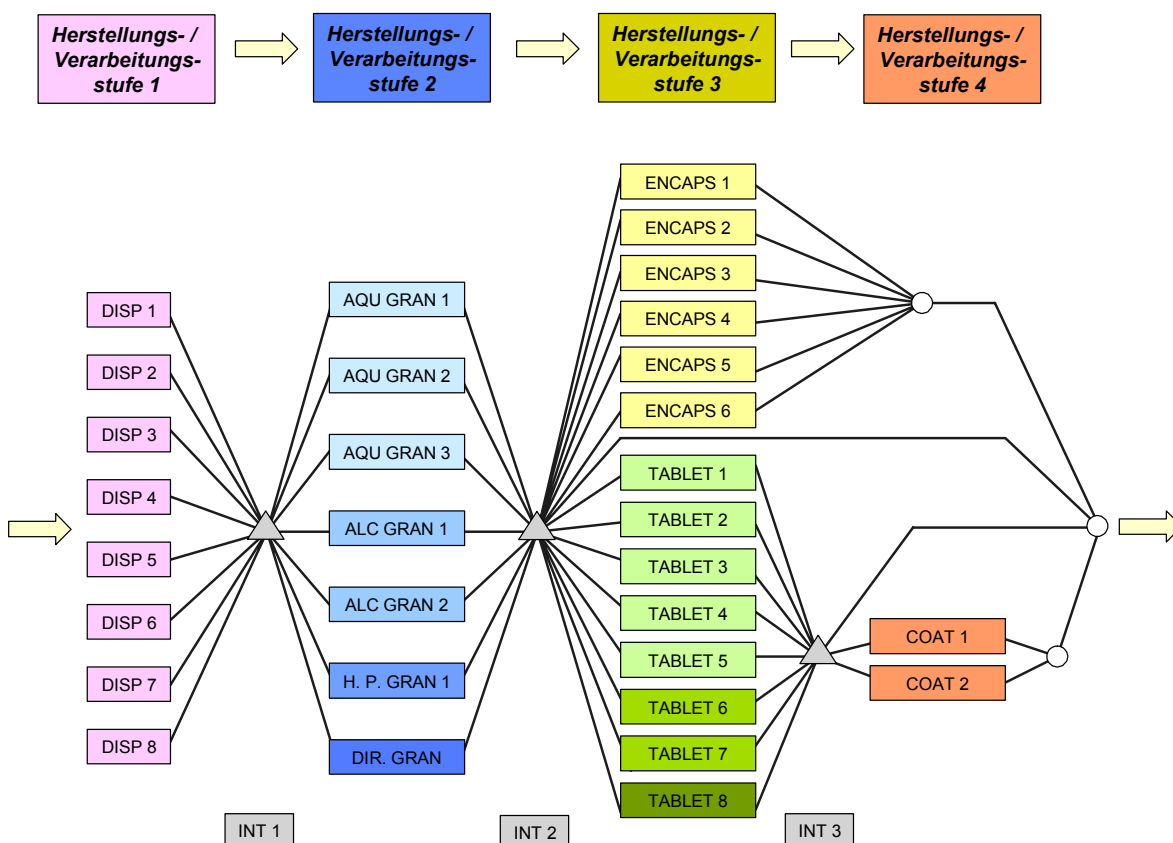


Abb. 2.2 Herstellungs- bzw. Verarbeitungsstufen der zu modellierenden Solida-Produktion

Die Rohstoffe werden in den acht Dispensingkabinen dispensiert und danach Chargenweise geordnet und auf Paletten zwischengelagert. Je nach Verarbeitungsart werden sie dann

wässrig, alkoholisch oder direkt granuliert. Ein high-potent Produkt wird auf der dafür vorgesehenen Granulieranlage verarbeitet.

Das fertige Granulat wird dann wiederum zwischengelagert bevor es je nach Endprodukt direkt als Granulat-Bulk aus der Produktion gelangt, kapsuliert oder tablettiert wird.

Während fertige Kapseln und Tabletten bereits ein Endprodukt der Solida-Produktion darstellen, gibt es auch viele Tabletten, welche nach dem Verpressen noch lackiert werden müssen (dabei passieren die verpressten Tabletten vor dem Lackieren ein Zwischenlager nach der Tablettierung).

Die Zwischenlager nach dem Dispensing und nach der Granulierung weisen beschränkende Faktoren auf:

- **Zwischenlager 1 (nach Dispensing)**

Es können aus Platzgründen nicht mehr als 20 Paletten mit dispensierten Rohstoffen zwischengelagert werden.

- **Zwischenlager 2 (nach Granulierung)**

Die maximale Verweildauer von Granulat in dem Zwischenlager darf 30 Tage nicht überschreiten (validierte Standzeit). Aus Platzgründen können auch nicht mehr als 30 Container mit Granulat zwischengelagert werden.

- **Zwischenlager 3 (nach Tablettierung)**

Aufgrund der geringen Anzahl zu lackierender Tablettenarten, gibt es keine beschränkenden Faktoren.

2.1.2 Methodisches Vorgehen beim Modellaufbau

Ein Simulationsprojekt, wo anhand von D_3GO^{TM} entsprechend einem gewählten Untersuchungsziel beispielsweise ein Produktionsablauf in einem Simulationsmodell abgebildet und nach gewählten Kriterien optimiert werden soll, durchläuft typischerweise drei Phasen (die ersten beiden Phasen sind in den iterativen, abgestuften Schritten der Macro-Ebene in **Abb. 1.3** dargestellt):

1) Zuerst wird anhand der **Modellierung** ein *realitätsnahes*, detailliertes *Modell* bzw. *Abbild*

der Abläufe erstellt. Dabei wird akribisch darauf geachtet, dass bei der Modellierung sämtliche Randbedingungen berücksichtigt worden sind.

- 2) In einem zweiten Schritt wird dann, basierend auf dem erstellten und validierten Modell, das *dynamische Verhalten* des gesamten Modells bzw. der modellierten Aktivitäten **simuliert** und reproduziert.

Dies zeigt die komplexen kausalen Zusammenhänge des Modells, *während der Prozessabläufe* zu beliebigen, diskreten Zeitpunkt auf: dynamische, bzw. sich im Verlauf von Abläufen ändernde Verhaltensweisen des Modells, werden sichtbar und erklärbar.

- 3) In einem abschliessenden dritten Schritt kann dann bei Bedarf ein bestehender *Produktionsplan* bzw. *Produktionssequenz* anhand der gewählten Kriterien noch **optimiert** werden.

Bei dem ersten Schritt - der *Modellierung* - wurde darauf geachtet, eine möglichst realitätsnahes Modell bzw. Abbild der zugrunde liegenden Solida-Produktion zu erstellen:

Basierend auf den gesetzten Randbedingungen wurde das Simulationsmodell in einer Hierarchie von verschiedenen Ebenen (Levels) aufgebaut: auf der obersten Ebene (Basisebene) wurden die fünf übergeordneten Verarbeitungsstufen Dispensing, Granulierung, Tablettierung und Kapsulierung sowie Lackierung als eigene Bereiche abgebildet (**Abb. 2.3**). Diese sind untereinander durch Flüsse verbunden (wie später gezeigt wird, handelt es sich dabei sowohl um Informations- als auch um Materialflüsse).

Jeder dieser “Blöcke” der obersten Ebene (Basisebene) wurde in Unterebenen (Sublevels) unterteilt, in welchen unter anderem die in dem Bereich vorhandenen Produktionsanlagen (**Abb. 2.2**) modelliert wurden. Diese Unterteilung in mehrere Ebenen war insofern wichtig, als dass damit die Komplexität des Modells möglichst klein gehalten und eine wesentlich bessere Übersichtlichkeit erzielt werden konnte.

Modelliert wurde im Simulationsmodellprogramm D_3GO^{TM} mit sogenannten “Aktionsboxen”: diese Aktionsboxen können sowohl gesamte übergeordnete Bereiche wie beispielsweise die wässrige Granulierung symbolisieren, als auch einzelne Aktivitäten oder die verschiedenen Herstellungsschritte einer Unterebene.

Dem Einsatz solcher Aktionsboxen ist im Grunde genommen keine Grenzen gesetzt: jedes Glied, bzw. jede Aktivität oder Handlung in einer Ablaufkette kann als eigentliche “Aktion” verstanden und entsprechend modelliert werden. Jeder Aktionsbox können produktabhän-

gige Zeiten zugewiesen werden, welche bei Passieren eines solchen Produktes “konsumiert” werden sollen.

Die modellierten Bereiche der Herstellungsstufen wurden mit “AQU-GRAN” (aqueous Granulation) für wässrige Granulierung, “ALC-GRAN” (alcoholic Granulation) für alkoholische Granulierung, “DIR-GRAN” für Direktgranulierung, “ENCAPS” (Encapsulation) für Kapsulierung, “TABLET” (Tableting) für Tablettierung sowie “COAT” (Coating) für Lackierung bezeichnet (**Abb. 2.3**).

Die Zwischenlager nach dem Dispensing, nach der Granulierung sowie nach der Tablettierung wurden mit “INT 1”, “INT 2” sowie “INT 3” (Intermediate Buffer) bezeichnet.

Der schraffierte Bereich “WH” (Warehouse) entspricht dem Lagerbereich des fertigen Produktes aus dem Produktionsbereich, bzw. der Ablieferung des fertigen Produktes (Bulk) an die Verpackung. Dieser Bereich wurde im Modell allerdings nur der Vollständigkeit halber mitaufgeführt, gemäss den Randbedingungen aber nicht detailliert modelliert.

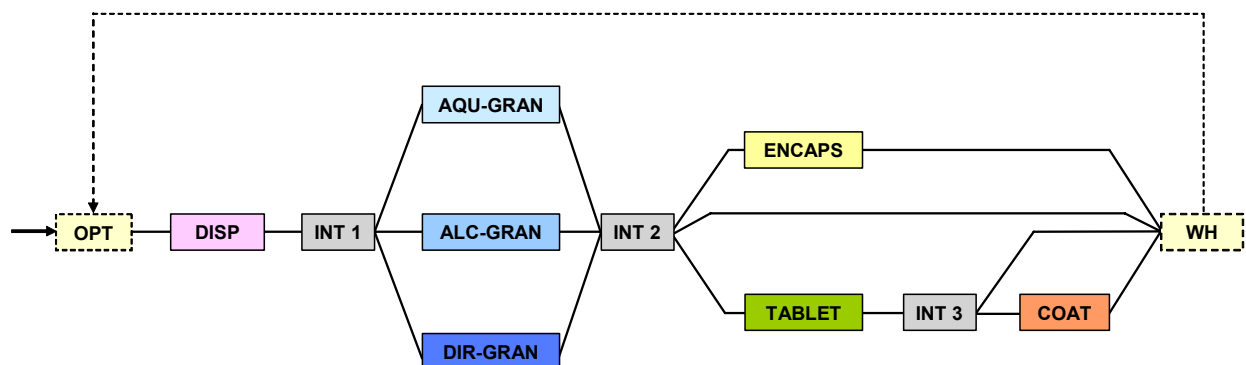


Abb. 2.3 Basisebene und Aufbau des Simulationsmodells²⁹

Die Technik des Modellierens bestand nun darin, diese Aktionsboxen durch Flüsse miteinander zu verbinden.

Dabei wurde genau auf die Aufgabe dieser Flüsse geachtet, bzw. auf den Inhalt, welchen sie im Modellablauf letztendlich transportieren müssen.

²⁹ Der schraffierte Block “OPT” mit dem Rückfluss vom Lagerbereich “WH”, beinhaltet eine Optimierungsfunktionalität, welche im Modell eingebettet wurde. Sie wird für die vorliegende Fragestellung der Qualitätsbetrachtung nicht von Relevanz sein, ist aber von zentraler Bedeutung beim Blickwinkel auf die logistischen Aspekte: mit dieser Funktionalität ist es möglich, die Sequenz von bestehenden Produktionspläne so zu optimieren, dass beispielsweise Rüstzeiten oder Durchlaufzeiten minimiert werden.

Bei der Modellierung eines logistischen Ablaufs ist die sorgfältige Unterscheidung zwischen Informationsflüssen und Materialflüssen essentiell: Erst dadurch kann im Modell ein hoher Grad an Realitätsnähe gewährleistet werden.

Die Aufgabe der *Modellierung* beinhaltet somit drei Hauptaspekte:

- das Abbilden der Aktivitäten und relevanten Aktionen in Aktionsboxen,
- das genaue Definieren des zu übermittelnden Inhalts der Flüsse bzw. das Unterscheiden zwischen Informations- und Materialflüssen, sowie
- das Abbilden der Interaktionen zwischen den Aktionsboxen bzw. das korrekte Verbinden der Flüsse mit den relevanten Aktionsboxen untereinander.

Anhand dieser Modellierungstechnik konnte sichergestellt werden, dass sich der Modellaufbau und die realen Gegebenheiten des Untersuchungsgegenstandes zu einem sehr hohen Masse decken.

2.1.3 Eingesetzte Software

Das Modell der zuvor dargestellten Produktion wurde mit der Software *D₃GO™*, *Version 2.3.1 build 1*, der Firma *brightrivers SA* (© Copyright 2001, 2002, 2003 brightrivers SA) erstellt.

Es handelt sich dabei einerseits um ein *Modellierungsprogramm*, welches das Erstellen von Modellen und das dynamische Simulieren deren Abläufe ermöglicht. Andererseits beinhaltet *D₃GO™* die Möglichkeit, basierend auf einem erstellten Modell und einem eingespiessenen Produktionsplan, aus der Vielzahl von Möglichkeiten der Konstellationen des Produktionsplans, ein *Optimum verschiedener Kriterien* errechnen zu lassen.

Diese Berechnung des Optimums geschieht, indem anhand eines genetischen Algorithmus verschiedene Konstellationen (Populationen) des Produktionsplanes zusammengestellt werden, und diese dann nacheinander in das Modell eingespeist werden. Aufgrund der unterschiedlichen Werte der gewählten Kriterien am Ende jedes Simulationslaufes, werden neue Populationen erstellt. Dabei wird immer nur der "beste Weg" beim Erstellen der verschiedenen Konstellationen weitergeführt; analog zur Genetik beim Menschen.

So kann nach mehreren Simulationsläufen (können je nach Grösse des Produktionsplanes

und Komplexität des Modells mehrere Tausend sein) sehr effektiv ein optimaler Produktionsplan, entsprechend der gewählten Optimierungskriterien berechnet werden.

Dabei kann nach bis zu drei Grössen bzw. Variablen gleichzeitig optimiert werden: diese drei Kriterien beschreiben auch vom logistischen Blickwinkel her gesehen im Wesentlichen den Ablauf einer Produktion. Es sind dies die *Durchlaufzeit*³⁰ (*Throughput*), die *Liefertreue* bzw. zeitgenaue Ablieferung von Aufträgen (*Due Dates*) sowie die *Kosten* (*Costs*).

Sinngemäss bedeutet die Bezeichnung “D₃GO” somit nichts anderes, als dass damit *dynamische Optimierungen* von bis zu *drei* Kriterien anhand eines *genetischen* Algorithmus durchgeführt werden können.

2.1.4 Funktionsweise des Simulationsmodells

Der sehr zeitaufwendige und detaillierte Aufbau des Simulationsmodells wurde massgeblich durch das zugrunde liegende logistische Konzept geprägt, auf welches im Anschluss eingegangen wird.

Die eigentliche Funktionsweise des Modells wird erläutert, indem einerseits auf die Unterscheidung zwischen Informations- und Materialflüssen eingegangen wird, und andererseits der Aufbau und die Funktionsweise der Unterebenen der einzelnen Verarbeitungs- bzw. Herstellungsstufen beschrieben wird.

2.1.4.1 Logistisches Grundkonzept

Die Logistik einer beliebigen, fiktiven Solida-Produktion (**Abb. 2.2**), welche als Grundlage für das Modell diene, ist so strukturiert, dass ganze Kampagnen bzw. Aufträge³¹ für die Produktion eingeplant werden. Dabei werden freie³², bzw. nicht bereits reservierte Produktionslinien der notwendigen Verarbeitungsstufen schon Produktionsstart belegt und reserviert.

Das bedeutet, dass mit der Produktion eines neuen Auftrages erst begonnen werden kann,

³⁰ Die Durchlaufzeit beschreibt im vorliegenden Fall die Zeit, welche benötigt wird bis ein Endprodukt von Anfang bis Freigabe alle Verarbeitungsstufen (vgl. **Abb. 2.2**) passiert hat (siehe dazu auch Schö98, S. 82).

³¹ Ein Auftrag bezeichnet in dieser Arbeit immer eine Kampagne von mehreren aufeinanderfolgenden Produktionschargen eines Produktes.

³² Der Begriff “frei” bedeutet in diesem Zusammenhang, dass die Produktionslinie eine Auftragskampagne eines Produktes fertig produziert hat und nach der Reinigung wieder freie Kapazitäten (d.h. sie ist noch nicht für einen weiteren Auftrag reserviert worden) für die Verarbeitung des nächsten Auftrages aufweist.

sobald dieser eingeplant wurde und das wiederum setzt voraus, dass mindestens eine der Produktionslinien für jeden der benötigten Herstellungsstufen (Granulierung, Tablettierung, usw.) frei und somit reservierbar ist.

Es handelt sich dabei um eine sogenannte “Pull-” bzw. Zieh-Logistik (Vgl. hierzu Schö98, S. 30ff.), welche häufig in verfahrenstechnischen Produktionsbetrieben ihre Anwendung findet. Dabei wandert ein Auftrag durch eine logistische Kette, und wird jeweils im entsprechenden Moment “von hinten herangezogen”: Eine Anhäufung von Zwischenlagern kann so gesenkt und eine kontinuierlichere Auslastung der Produktionslinien ermöglicht werden.

Ganz im Gegensatz dazu steht die sogenannte “Push”- bzw. Schiebe-Logistik (Vgl. hierzu Schö98, S. 32ff.), wonach Aufträge bzw. Produkte in einer Kette von Produktionsabläufen “nach vorne geschoben” werden, ungeachtet dessen, ob sie “hinten”, in vorgelagerten Verarbeitungsstufen, auch bereits schon gebraucht werden. Zwischenlager werden so angehäuft und entsprechend wieder abgebaut.

Die Zieh-Logistik der Solida-Produktion bildete einen wesentlichen Bestandteil des Modelllaufbaus. Um sie abbilden zu können, musste die Funktionalität bzw. der logistische Ablauf des Modells so gestaltet werden, dass Informationen zu einem Produktionsauftrag nach vorne geschickt (“Push-forward”) werden, um damit die entsprechend benötigten Produktionslinien reservieren zu können, und benötigtes Material im Zeitpunkt des Bedarfes von hinten angefordert wird (“Pull-back”) (**Abb. 2.4**).

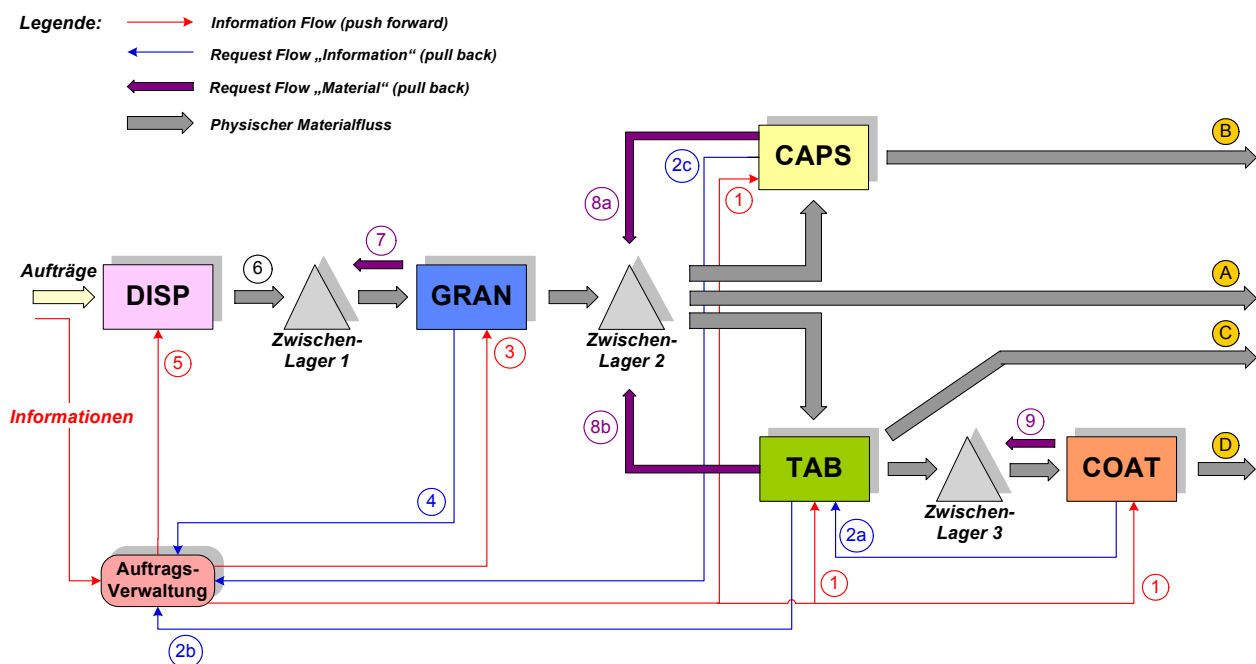


Abb. 2.4 Funktionsprinzip des Simulationsmodells

Durch das Reservieren der Produktionslinien vor dem eigentlichen Produktionsstart eines Auftrages wird verhindert, dass sich die drei Zwischenlager zwischen den Herstellungsstufen unnötig anhäufen.

Das Kontrollieren und Minimieren von Lagerbeständen ist in der heutigen Zeit nicht nur wegen der hohen Lagerkosten unverzichtbar geworden: aus der Kostensicht versucht man, die Lagerzeit, bzw. die Durchlaufzeit von Produkten, so klein wie möglich zu halten. Dies kann man erreichen, indem nur dann Aufträge eingeplant werden, wenn die benötigten Produktionslinien zum Zeitpunkt des entsprechenden Verarbeitungsstufen auch freie Kapazitäten aufweisen.

Das Reservieren von Produktionslinien vor dem Auftragsstart ist auch deshalb essentiell, weil in der für die Untersuchung zu Grunde liegenden Solida-Produktion die validierte maximale Standzeit eines Granulates 30 Tage beträgt; d.h. nachdem ein fertiges Granulat mehr als 30 Tage nicht weiterverarbeitet (tablettiert oder kapsuliert) wird, ist dessen Standzeit nicht mehr validiert. Eine Weiterverarbeitung ist in diesem Falle nicht mehr möglich und das Granulat muss vernichtet werden.

Durch das vorzeitige Reservieren der Produktionslinien wird das Risiko vermindert, dass Granulate vernichtet werden müssen, weil sie mehr als 30 Tage im Zwischenlager nach der Granulierung verweilen.

Basierend auf der in den vorherigen Kapiteln aufgeführten Randbedingungen wurde in D_3GO^{TM} ein Abbild der beschriebenen Solida-Produktion erstellt (in **Abb. 2.5** ist die oberste Ebene (Basisebene) des in D_3GO^{TM} erstellten Modells abgebildet). Die Modellierung wurde wie zuvor im technischen Vorgehen beschrieben, durchgeführt.

Dabei wurde ein Modell erstellt, welches aus mehreren Ebenen besteht und einen komplexen Aufbau von Informationsflüssen aufweist. Die Komplexität des Modellaufbaus ist aber, wie in den folgenden Kapiteln gezeigt wird, notwendig, um die Abläufe der Produktion exakt und detailgetreu abbilden zu können.

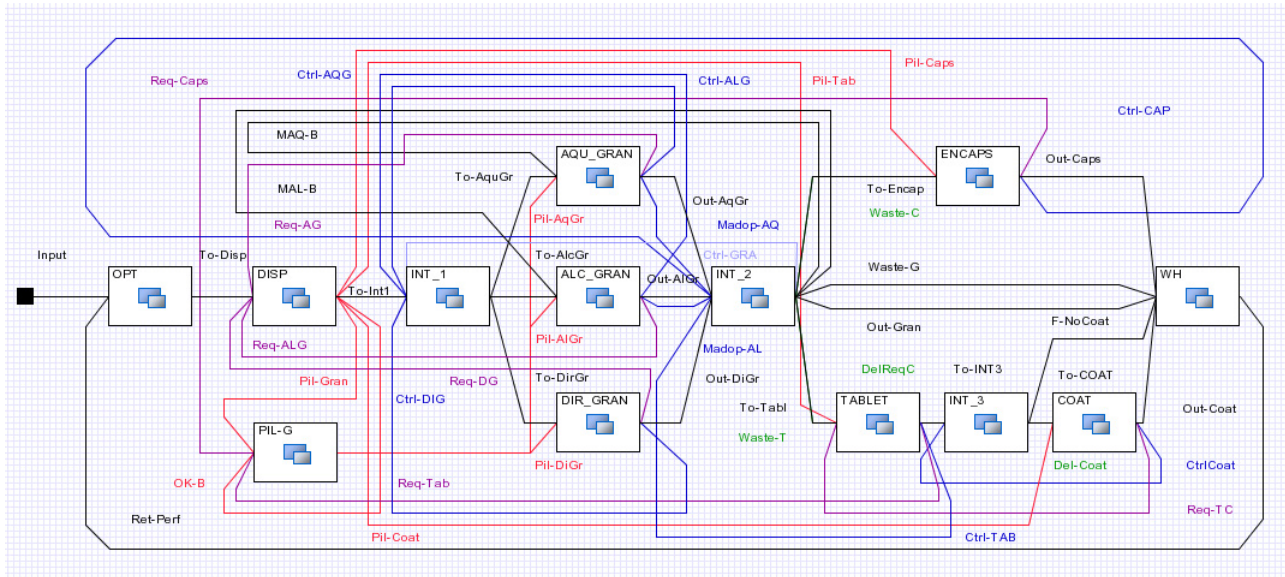


Abb. 2.5 Erstelltes Simulationsmodell (Basisebene) in D₃GO™

2.1.4.2 Funktionsprinzip der Informations- und Materialflüsse

Im Simulationsmodell (vgl. hierzu **Abb. 2.4**) wird bei den verwendeten Flüssen grundsätzlich zwischen

- Informationsflüssen, welche *nach vorne* gesendet werden (Piloted-Flow) und in den Darstellungen *Rot* sind und mit “Pil-xxx” beschrieben werden,
- Informationsflüssen, welche *nach hinten* bzw. *zurück* gesendet werden (Request-Flow) und *Violett* mit “Req-xxx” gekennzeichnet dargestellt werden,
- Kontrollflüssen (Control-Flow), welche als “Ctrl-xxx” bezeichnet werden und *Blau* sind, sowie zwischen den
- eigentlichen Materialflüssen (Material-Flow) welche *Schwarz* gezeichnet werden, unterschieden.

Schrittweise werden sämtliche für einen Auftrag benötigten Produktionslinien “von hinten nach vorne” (d.h. von der letzten Verarbeitungsstufe bis hin zur ersten) reserviert: Piloted-Flows werden nach hinten geschickt, um die Produktionslinien der letzten Herstellungsstufe zu reservieren.

Nachdem diese reserviert wurden, wird der vorherige Verarbeitungsstufe mit Request-Flows

“Information” darüber informiert, und es kann dort wiederum eine Produktionslinie reserviert werden. Anhand dieses Prinzipes werden Produktionslinien von allen benötigten Herstellungsstufen reserviert.

Nachdem alle benötigten Produktionslinien reserviert sind, setzt der eigentliche Materialfluss ein. Das verarbeitete Produkt wird dann, sobald es von einer Herstellungsstufe benötigt wird, mit einem Informationsfluss aus dem jeweiligen vorangelayerten Zwischenlager angefordert (Request-Flow “Material”).

Um für alle³³ Produktionschargen eines Auftrages bzw. Kampagne die Produktionslinien der jeweiligen Verarbeitungsstufe wie beschrieben reservieren zu können, müssen auftragspezifische Informationen übermittelt werden und den Verarbeitungsstufen zur Verfügung stehen:

Gleich zu Beginn werden deshalb zu einem Auftrag die Informationen über

- die *Verarbeitungsart* (d.h. ob ein Produkt wässrig, alkoholisch oder direkt granuliert wird, und ob das Granulat nachher tablettiert und ggf. lackiert, oder kapsuliert wird)
- und über die *Auftrags- bzw. Kampagnengröße* (Anzahl zu produzierender Chargen),

in einem Informationsfluss über eine “Auftragsverwaltung” an die Produktionslinien des *letzten Verarbeitungsstufe* gesendet (**Abb. 2.4**, Piloted-Flow Nr. 1).

Sobald eine Produktionslinie der letzten Verarbeitungsstufe frei ist, wird sie reserviert und damit zu diesem Zeitpunkt für andere Aufträge blockiert.

Nach dieser Reservation wird die *verhergehende Verarbeitungsstufe* (welche anhand der versendeten Auftragsinformationen ermittelt wird) durch einen zurückgesendeten Informationsfluss darüber informiert: ab diesem Moment kann dort wiederum eine freie Produktionslinie reserviert werden.

Je nach Endprodukt sind die Verarbeitungsstufen und somit die Informationswege bis zum Bereich der Granulierung unterschiedlich:

³³ Um die Reinigungs- und Setup-Zeiten möglichst gering zu halten, werden die Produktionschargen einer gesamten Kampagne stets auf derselben Produktionslinie verarbeitet. Dadurch ist zwischen den Chargen eine vereinfachte Reinigung (Zwischenreinigung) ausreichend und eine personal- und zeitaufwendige Komplettreinigung kann vermieden werden.

- **Lacktabletten**

Die Information, dass eine Produktionslinie der (letzten) Verarbeitungsstufe der Lackierung reserviert ist, wird an die Produktionslinien der vorherigen Verarbeitungsstufe der Tablettierung gesendet (**Abb. 2.4**, Request-Flow “Information” Nr. 2a). Anhand dieser Information kann eine freie Tablettierlinie reserviert werden.

Nach deren erfolgreichen Reservierung muss eine Produktionslinie der vorherigen Verarbeitungsstufe “wässrige”, “alkoholische” bzw. “direkte Granulierung” reserviert werden: dazu wird das Auftragsmanagement informiert (**Abb. 2.4**, Request-Flow “Information” Nr. 2b), und dann von dort eine Information an die Granulierbereiche gesendet (**Abb. 2.4**, Piloted-Flow Nr. 3).

- **Tabletten, Kapseln**

Sobald eine Produktionslinie der letzten Verarbeitungsstufe der Tablettierung bzw. der Kapsulierung reserviert wurde, wird das Auftragsmanagement darüber informiert (Request-Flow “Information” Nr. 2c, **Abb. 2.4**), und dann von dort eine Information an die Produktionslinien der vorherigen Verarbeitungsstufe “wässrige”, “alkoholische” bzw. “direkte Granulierung” gesendet (**Abb. 2.4**, Piloted-Flow Nr. 3).

Nachdem eine entsprechende Granulierlinie reserviert wurde, wird erneut die “Auftragsverwaltung” darüber informiert (**Abb. 2.4**, Request-Flow “Information” Nr. 4), und der Anstoß für den eigentlichen “physischen” Materialfluss kann gegeben werden (**Abb. 2.4**, Piloted-Flow Nr. 5).

Mit dem Einsetzen des Materialflusses (**Abb. 2.4**, Material-Flow Nr. 6), gelangt das Rohmaterial in eine beliebige der acht Dispensingkabinen, welche frei ist und wird dort dispensiert.

Das dispensierte Rohmaterial gelangt danach in das erste Zwischenlager (**Abb. 2.4**, “Zwischenlager 1”), von wo es von der nachfolgenden Herstellungsstufe der Granulierung Charge für Charge angefordert (**Abb. 2.4**, Request-Flow “Material” Nr. 7), sobald die Granuliermaschine unbelegt³⁴ ist und das dispensierte Material benötigt wird.

Nachdem das zuvor dispensierte Material granuliert wurde, gelangt das fertige Granulat in das zweite Zwischenlager (**Abb. 2.4**, “Zwischenlager 2”). Vom diesem Punkt an ergeben sich für den weiteren Verlauf je nach Endprodukt verschiedene Möglichkeiten:

³⁴ Der Begriff “unbelegt” bedeutet in diesem Zusammenhang, dass die Produktionslinie jeweils eine Charge einer Auftragskampagne fertig produziert hat, und somit wieder freie Kapazitäten für die Verarbeitung der nachfolgenden Charge desselben Auftrages aufweist.

- ***Nicht weiterverarbeitetes Granulat***

Aufträge von Granulat, welche direkt und ohne Weiterverarbeitung als Bulk verkauft werden, verlassen die Produktion sinngemäss direkt aus dem zweiten Zwischenlager (**Abb. 2.4**, Endprodukt **A**).

- ***Kapseln***

Granulat, welches zu Kapseln weiterverarbeitet wird, wird von der Kapsulierung aus dem zweiten Zwischenlager angefordert (**Abb. 2.4**, Pfeil Nr. 8a), sobald die entsprechend zuvor reservierte Kapsuliermaschine unbelegt ist.

Nach dem Kapsulieren bestehen keine weiteren Verarbeitungsstufe und die Produktionschargen der Kapseln verlassen von dort die Produktion (**Abb. 2.4**, Endprodukt **B**).

- ***Tabletten***

Falls ein Granulat zu Tabletten weiterverarbeitet wird, wird es von der Tablettierung aus dem zweiten Zwischenlager angefordert (**Abb. 2.4**, Request-Flow “Material” Nr. 8b), sobald die entsprechend zuvor reservierte Tablettiermaschine unbelegt ist.

Nach dem Verpressen des Granulates zu Tabletten verlassen die einzelnen Produktionschargen von dort die Produktion (**Abb. 2.4**, Endprodukt **C**).

- ***Lacktabletten***

Da das Granulat bei lackierten Tabletten zuerst zu Lacktablettenkernen verpresst werden, wird das Granulat von der Tablettierung zuerst aus dem zweiten Zwischenlager angefordert (**Abb. 2.4**, Request-Flow “Material” Nr. 8b), sobald die zuvor reservierte Tablettiermaschine unbelegt ist.

Nach dem Verpressen des Granulates gelangen die zu lackierenden Tablettenkerne in das dritte Zwischenlager (**Abb. 2.4**, “Zwischenlager 3”), von wo sie von der Lackierung angefordert (**Abb. 2.4**, Request-Flow “Material” Nr. 9) werden, sobald die zuvor reservierte Lackiermaschine unbelegt ist.

Nach dem Lackieren der Tablettenkerne verlassen die Produktionschargen die Produktion (**Abb. 2.4**, Endprodukt **D**).

2.1.4.3 Aufbau und Funktionsweise der Unterebenen

Wie bereits erwähnt wurde, ist das Modell in mehrere Ebenen unterteilt: die oberste bzw. die Basisebene beinhaltet die Bereiche *Dispensing*, die *wässrige*, *alkoholische* sowie *Direkt-Granulierung*, die *Kapsulierung*, die *Tablettierung* und die *Lackierung* (vgl. hierzu **Abb. 2.3**). Jeder dieser Bereiche ist seinerseits wiederum in *Unterebenen* unterteilt. Die Funktionalität dieser einzelnen Unterebenen und damit auch der Aufbau, ist in jedem Bereich prinzipiell identisch.

Die einzelnen Unterebenen sind so aufgebaut, dass sie in einen “Verwaltungsbereich” (“xxx-Mgmt”) und in einen “Prozessbereich” (“xxx-Proc”) unterteilt sind - ausser im *Dispensing*, dort bedarf es dieser Unterteilung nicht, da die Dispensingkabinen vor dem Produktionsstart nicht reserviert werden müssen.³⁵

Das im vorherigen Kapitel beschriebene Funktionsprinzip, läuft komplett in den verschiedenen Unterebenen ab. Im *Verwaltungsbereich* werden unter anderem die zuvor beschriebenen Reservationen der Produktionslinien getätigt, während im *Prozessbereich* der eigentliche Materialfluss abgebildet wird:

- Da der eigentliche Materialfluss des Auftrages erst starten kann, wenn sämtliche benötigte Verarbeitungsbereiche eine reservierte Produktionslinie aufweisen, wird für den entsprechenden Auftrag zuerst in den *Verwaltungsbereichen* der Unterebenen eine freie Produktionslinie ausgewählt und *reserviert*.
- Sobald im *Prozessbereich* der Unterebene der Materialfluss gestartet hat, wird die erste Charge eines Auftrages auf der zuvor reservierten Produktionslinie verarbeitet und die Verarbeitungszeit wird im Modell “verbraucht”. Dabei wird Linie jeweils für die gesamte Kampagne gesperrt; so kann sichergestellt werden, dass im Modellablauf sämtliche nachfolgenden Chargen des Auftrages jeweils auf denselben Produktionslinien produziert werden.
- Nachdem auf den Produktionslinien die letzte Charge der Kampagne produziert wurde, wird jeweils eine *Reinigung* (mit produktespezifisch definierten Reinigungszeiten pro Betrieb) der Produktionslinie ausgelöst. Die Reinigung werden unterbrochen, falls sie bis zum Ende der zweiten Schicht nicht fertig ist.

³⁵ Einerseits würde es die Performance des Modells zu sehr einschränken, wenn auch die Dispensingkabinen vor Produktionsstart reserviert werden würden, andererseits ist es nicht notwendig, da acht Dispensingkabinen genügend freie Kapazitäten darstellen, wie die Erfahrung zeigte.

- Nachdem die Reinigungszeit im Modell “konsumiert” bzw. abgelaufen ist, wird die “Sperrung” der Produktionslinie wieder *aufgehoben*, und sie kann erneut für andere Aufträge reserviert werden (vgl. hierzu auch **Kapitel 2.1.4.2**).

Um noch detaillierter auf den Ablauf in den Unterebenen eingehen zu können, müssen die Unterebenen in einem Gesamtzusammenhang betrachtet und anhand eines beliebigen Auftrages deren Verknüpfung bzw. Interaktionen aufgezeigt werden.

Als *Beispiel für einen solchen Ablauf* dient eine *Auftragskampagne einer wässrigen granulierten Lacktablette*, welcher in sämtlichen Unterebenen der Verarbeitungsstufen Schritt für Schritt begleitet wird. Dabei wird vor allem auf die ausgetauschten Informationsflüsse eingegangen.

Wie bereits in **Kapitel 2.1.4.2** erwähnt, werden die Flüsse in den folgenden Darstellungen farblich unterschieden: Request-Flows sind *Violett*, die Control-Flows *Blau*, die Piloted-Flows *Rot* und die Material-Flows *Schwarz* dargestellt.

Wie bereits aufgezeigt wurde, wird in dem Modell zuerst eine freie Produktionslinie der *letzten Verarbeitungsstufe* reserviert; bei einer Lacktablette ist dies die Lackierung.

Dazu wird zu Beginn der Informationsfluss “Pil-Coat”, welcher die Produktbezeichnung sowie die Kampagnengröße bzw. Chargenanzahl des zu verarbeitenden Auftrags beinhaltet, in die Unterebene des Verarbeitungsstufe *Lackierung* (**Abb. 2.6**) gesendet. Mit diesem Informationsfluss wird zuerst in der Verwaltung der Lackierung (“Coat-Mgmt”) von den beiden existierenden Lackiermaschinen eine freie Linie für den Auftrag reserviert.

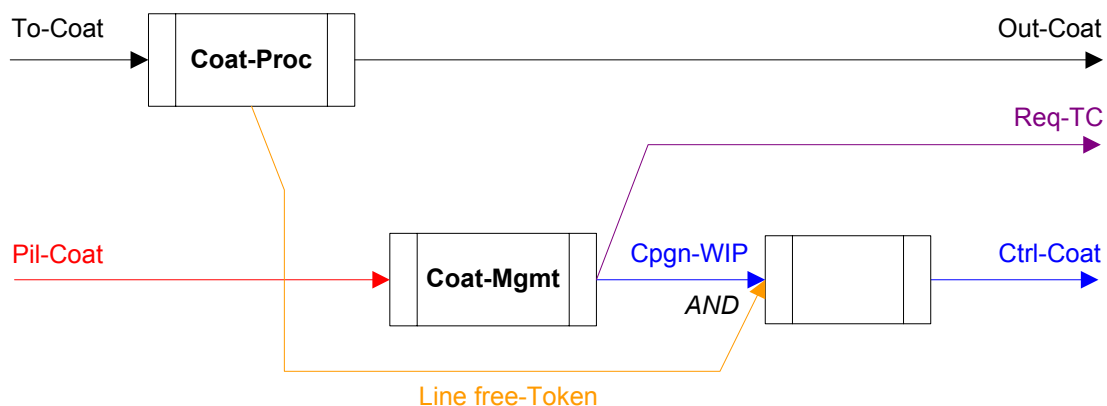


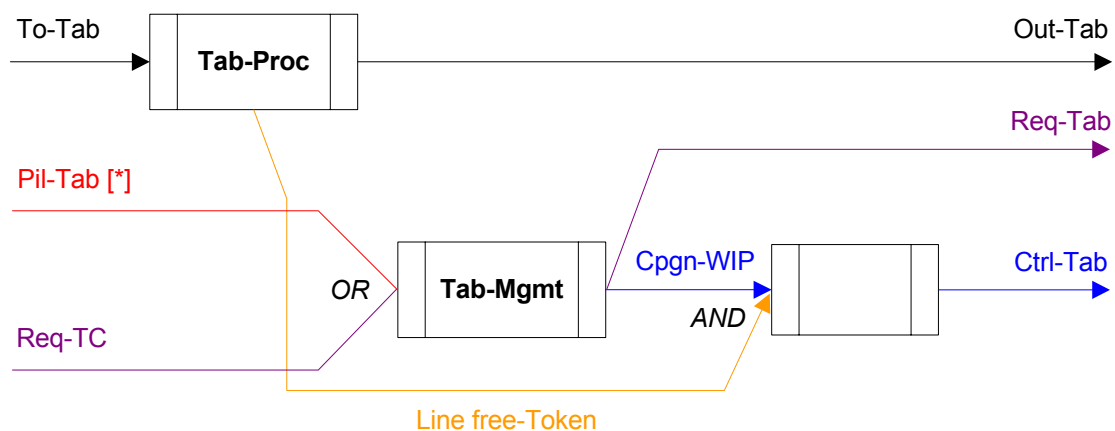
Abb. 2.6 Modellierte Unterebene der Verarbeitungsstufe “Lackierung”

Nachdem eine freie Lackiermaschine erfolgreich reserviert wurde, wird ein Informationsfluss “Req-TC” in die Unterebene der vorherigen Verarbeitungsstufe *Tablettierung* (**Abb. 2.7**) gesendet. Dieser Informationsfluss beinhaltet nun neben der Bezeichnung des zu verarbeitenden Produktes und der Chargenanzahl, auch die Bezeichnung der soeben reservierten Lackiermaschine.

Dieselben Informationen werden auch in Informationsfluss “Cpgn-WIP” (Campaign working in process) übertragen. Bei jeder Produktionscharge generiert nun “Cpgn-WIP” zusammen mit dem “Line free-Token” aus dem Prozessbereich “Coat-Proc”, welche beim eigentlichen Materialfluss definiert, dass die reservierte Produktionslinie nach der Verarbeitung einer Produktionscharge der Lackierung wieder unbelegt ist, den Informationsfluss “Ctrl-Coat”. Dieser enthält dann neben der Produktbezeichnung auch die Bezeichnung der reservierten Lackiermaschine und wird ins *Zwischenlager nach der Tablettierung* gesendet.

Dort verweilt diese Information solange, bis die entsprechende Produktionscharge der Tablette dort ankommt. Zusammen mit den Informationen, welche Lackiermaschine für dieses Produktionscharge vorgesehen ist, und dass diese zuvor reservierte Lackiermaschine nun auch wirklich unbelegt ist, kann dann jeweils eine Produktionscharge das Zwischenlager verlassen.

Auf diese Weise konnte sichergestellt werden, dass die Produktionschargen der Tabletten das Zwischenlager vor der Lackierung erst dann verlassen, wenn die zuvor reservierte Lackiermaschine wieder unbelegt ist: eine unkontrollierte Anhäufung von Tablettenchargen wird dadurch im Modellablauf vermieden (vgl. hierzu **Kapitel 2.1.4.1**).



[*] nur im Falle von unlackierten Tabletten relevant

Abb. 2.7 Modellierter Unterebene der Verarbeitungsstufe “Tablettierung”

In der Unterebene der Tablettierung (**Abb. 2.7**) definiert zuerst Informationsfluss “Req-TC” oder “Pil-Tab”³⁶ in der Verwaltung der Tablettierung (“Tab-Mgmt”), auf welchem Typ Tablettiermaschine dieser Auftrag bzw. diese Lacktablette verarbeitet werden kann.³⁷ Nach dieser Definition wird eine freie Tablettieranlage eines entsprechend möglichen Typs reserviert.

Nach der erfolgreichen Reservierung werden auch hier, wie zuvor auch in der Unterebene der Lackierung, die Informationsflüsse “Req-Tab” sowie “Cpgn-WIP” generiert, welche neben der Bezeichnung des zu verarbeitenden Produktes, auch die Bezeichnung der reservierten Tablettiermaschine beinhalten.

Während “Req-Tab” in die *Unterebene der Verwaltung* der vorherigen Verarbeitungsstufe *Granulierung* (**Abb. 2.8**) gesendet wird, generiert “Cpgn-WIP” zusammen mit dem “Line free-Token” aus dem Prozessbereich “Tab-Proc”, welche beim eigentlichen Materialfluss definiert, dass die reservierte Produktionslinie nach der Verarbeitung einer Produktionscharge der Tablettierung wieder unbelegt ist, den Informationsfluss “Ctrl-Coat”.

Dieser wiederum wird ins *Zwischenlager nach der Granulierung* gesendet und wartet (analog zu Informationsfluss “Ctrl-Coat” in der Lackierung), bis die entsprechende Produktionscharge der Tablettierung dort ankommt. Erst mit dieser Information aus “Ctrl-Coat” kann die Produktionscharge der Tablettierung das Zwischenlager verlassen.

Auch hier konnte damit sichergestellt werden, dass es keine unkontrollierte Anhäufung von Granulaten gibt.

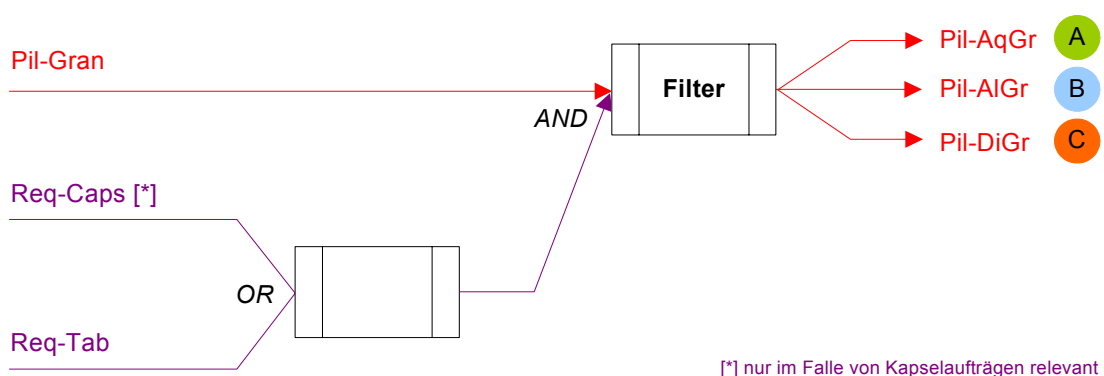


Abb. 2.8 Modellierte Unterebene der “Informationsverwaltung Granulierung”

³⁶ Falls es sich - nicht wie im vorliegenden Fall - um einen Auftrag von nicht lackierten Tabletten handeln würde, benötigte man die Lackierung nicht und entsprechend würde kein Informationsfluss “Req-TC” generiert werden. In einem solchen Fall würde hier der Informationsfluss “Pil-Tab”, welcher dann zu Beginn versendet würde, die Funktion von “Req-TC” übernehmen.

³⁷ Zur Erinnerung: Ein Produkt kann nur auf denjenigen Tablettiermaschinen bzw. -typen verarbeitet werden, wo es auch erfolgreich validiert worden ist.

In der Unterebene der Informationsverwaltung der Granulierung (**Abb. 2.8**) definiert Informationsfluss “Pil-Gran” (welche die Bezeichnung des zu verarbeitenden Auftrages transportiert) zusammen mit Informationsfluss “Req-Tab” oder “Req-Caps”³⁸ zuerst anhand eines Filters bzw. Zuweisungstabelle, nach welcher Methode das Granulat für diese Lacktablette hergestellt wird (d.h. wässrig, alkoholisch oder direkt).

Je nach Granulierungsmethode wird dann ein Informationsfluss “Pil-xxx” (**Abb. 2.8**, Pfeil A, B oder C) an die Unterebene des entsprechenden Verarbeitungsstufe der Granulierung gesendet. In gewählten Beispiel wird die Lacktablette *wässrig granuliert*, weshalb der Informationsfluss “Pil-AqGr” an die Unterebene der *wässrigen Granulierung* (**Abb. 2.9**) gesendet wird.³⁹

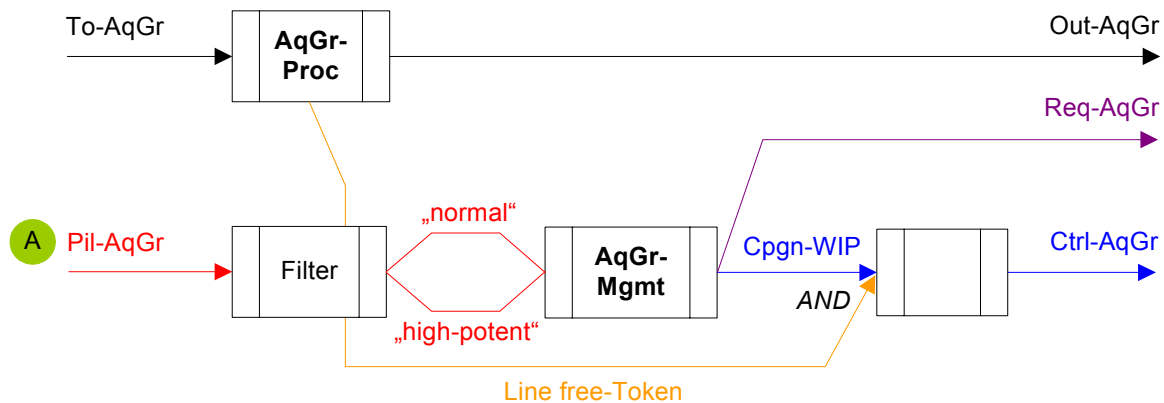


Abb. 2.9 Modellierter Unterebene der Verarbeitungsstufe “wässrige Granulierung”

Zuerst wird in einem Filter definiert, ob es sich um ein high-potent (H.P.) Produkt handelt, und damit auf der separaten high-potent Granulieranlage granuliert werden müsste, oder ob es normal wässrig granuliert werden muss. Nach dieser Unterscheidung wird in der Verwaltung der wässrigen Granulierung (“AqGr-Mgmt”) eine freie Granulieranlage des entsprechenden Typs reserviert (im vorliegenden Beispiel ist die Lacktablette kein high-potent Produkt und wird daher “normal” wässrig granuliert).

Nachdem die Reservierung der wässrigen Granulierlinie durchgeführt wurde, wird der Informationsfluss “Req-AqGr” in die Unterebene des *Dispensing* (**Abb. 2.10**) gesendet. Dieser

³⁸ Falls es sich - nicht wie im vorliegenden Fall - um einen Auftrag von Kapseln handeln würde, würde in der Unterebene der Tablettierung kein Informationsfluss “Req-Tab” generiert werden, sondern in der Unterebene der Kapsulierung analog ein Informationsfluss “Req-Caps”. In diesem Fall würde in der Unterebene der Granulierung “Req-Caps” dieselbe Funktion übernehmen wie “Req-Tab”.

³⁹ Im Falle von alkoholisch oder direkt granulierten Produkten wird an dieser Stelle analog der Informationsfluss “Pil-AlGr” bzw. “Pil-DiGr” generiert.

Fluss trägt nun neben der Bezeichnung des zu produzierenden Produktes, auch die Bezeichnung der reservierten Granulieranlage.

Dieselben Informationen werden auch in Informationsfluss "Cpgn-WIP" (Campaign working in process) übertragen.

Bei jeder Produktionscharge generiert nun "Cpgn-WIP" zusammen mit dem "Line free-Token" aus dem Prozessbereich "AqGr-Proc", welche beim eigentlichen Materialfluss definiert, dass die reservierte Produktionslinie nach der Verarbeitung einer Produktionscharge des Granulates wieder unbelegt ist, den Informationsfluss "Ctrl-AqGr". Dieser enthält dann neben der Produktbezeichnung auch die Bezeichnung der reservierten wässrigen Granulieranlage und wird ins *Zwischenlager nach dem Dispensing* gesendet.

Dort wartet "Ctrl-AqGr" (analog zu Informationsfluss "Ctrl-Tab" in der Tablettierung), bis die entsprechende Produktionscharge des Granulates ankommt. Erst mit dieser Information aus "Ctrl-AqGr" kann die Produktionscharge des Granulates das Zwischenlager verlassen. Somit wird auch beim ersten Zwischenlager sichergestellt, dass es keine unkontrollierte Anhäufung von dispensierten Rohstoffen gibt.

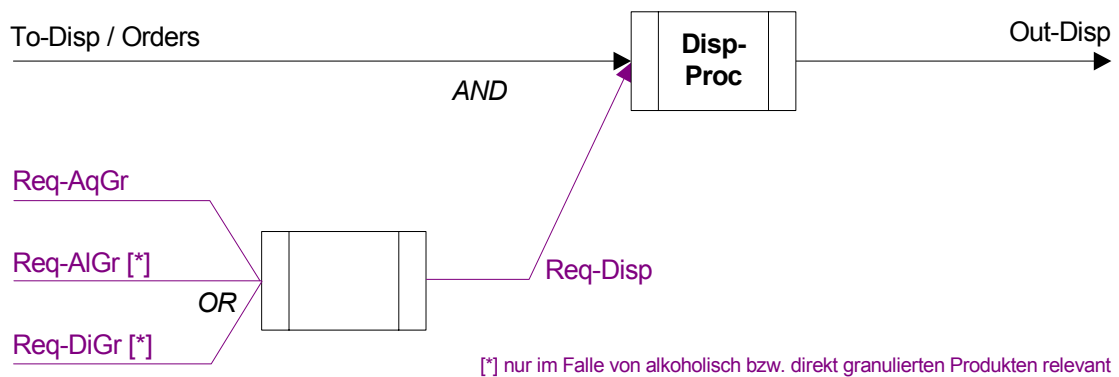


Abb. 2.10 Modellierte Unterstufe der Verarbeitungsstufe "Dispensing"

In der Unterstufe des Dispensing wird zuerst "Req-AqGr", "Req-AlGr" oder "Req-DiGr"⁴⁰ in den Informationsfluss "Req-Disp" umbenannt.

Dieser Informationsfluss teilt dem Dispensing dann mit, dass sämtliche für den aktuellen

⁴⁰ Falls es sich - nicht wie im vorliegenden Fall - um ein alkoholisch, oder direkt zu granulierendes Granulat handeln würde, würde in der Unterstufe der wässrigen Granulierung kein Informationsfluss "Req-AqGr" generiert werden, sondern in der Unterstufe der alkoholischen bzw. direkten Granulierung analog ein Informationsfluss "Req-AlGr" bzw. "Req-DiGr". In diesem Fall würde in der Unterstufe des Dispensing "Req-AlGr" oder "Req-DiGr" dieselbe Funktion übernehmen wie "Req-AqGr".

Auftrag notwendigen Produktionslinien reserviert sind, und dass der eigentliche Materialfluss starten kann; die Rohstoffe (Material) des entsprechenden Auftrages ("Order") werden jetzt in einer freien der acht existierenden Dispensingkabinen dispensiert.

Entsprechend den zuvor reservierten Produktionslinien durchläuft nun der Auftrag einen vorgegebenen Weg durch das Modell: unter den vielen Möglichkeiten des Produktionsweges, welche sich bei einer Produktion mit mehreren Produktionslinien ergeben, wurde nun - entsprechend der freien Kapazitäten - einer ausgewählt und für den Auftrag vorgegeben.

Dabei trägt das Produkt während des gesamten Weges durch das Modell stets die Informationen der jeweiligen zu passierenden bzw. reservierten Produktionslinien mit sich.⁴¹

Dies macht den Auftrag in jedem Status und an jeder Position der Verarbeitung identifizierbar, was wiederum die Steuerung des Materialflusses gemäss den zuvor reservierten Produktionslinien ermöglicht.

2.1.5 Nutzung des Simulationsmodells

Bevor mit dem vorliegenden Simulationsmodell realistische Simulationsläufe durchgeführt und ausgewertet werden konnten, wurde das Modell (**Abb. 2.5**) validiert. Dazu wurde ein Produktionsplan, welcher in einem vergangenen Jahr reell produziert wurde, unverändert in das Modell eingespeist und damit ein Simulationslauf durchgeführt. Dabei wurde keinerlei Optimierung des Produktionsplanes gemacht, da ja bei der Validierung Ergebnisse verglichen werden und keine Optimierung durchgeführt werden soll.

Das Gantt Chart⁴² dieses Simulationslaufes wurde dann mit reellen Daten aus dem vergangenen Produktionsjahr validiert, indem die Ergebnisse des Simulationsmodell mit denen verglichen wurden, welche aus der Produktion wirklich zurückgemeldet wurden.

Der Simulationslauf lieferte verblüffende Ergebnisse: die Durchlaufzeit der gesamten Jahresproduktion des Simulationslaufes stimmte beinahe deckungsgleich mit der real für die Produktion benötigten Zeit jenes Jahres überein. Auch die produzierten Mengen waren iden-

⁴¹ Ein ähnliches Prinzip lässt sich in der Praxis bei der Verwendung von "Kanban-Karten" erkennen: dabei tragen Aufträge bzw. Produkte beim Durchlaufen eines logistischen Ablaufes stets Kanban-Karten mit sich, und stellt somit den durchlaufenen Verarbeitungsstufen den Informationsgehalt der Karten jederzeit zur Verfügung.

⁴² Bei dem Gantt Chart handelt es sich, wie später noch detaillierter erläutert wird, um die grafische Darstellung von Simulationsläufen in Form von herkömmlichen Planungstafeln mit den zur Verfügung stehenden Produktionsanlagen und einzuplanenden Aufträgen.

tisch mit den zurückgemeldeten Mengen aus der Produktion und es wurden im Modell zudem keinerlei Chargen vernichtet, wie dies auch in jenem Jahr nicht der Fall war.

Die fast deckungsgleichen Ergebnisse des Simulationslaufes mit den vorhandenen Daten aus der Produktion, zeigten, dass das Modell äusserst realitätsnah aufgebaut wurde und sich daher hervorragend für Simulationen und Optimierungsläufe eignet.

In der weiteren Nutzung des Modells wurden dann Kapazitätsanalysen durchgeführt: es wurden geschätzte Produktionspläne von vier zukünftigen Jahren in das Modell eingespeist, welche dieselbe Struktur⁴³ der Aufträge besaßen, wie desjenigen Produktionsplanes, welcher zur Validierung für das Modell herangezogen wurde.

Die Produktionsvolumina der vier zukünftigen Jahresproduktionspläne war kontinuierlich abnehmend und bestand aus diversen verschiedenen Endprodukten:

- 16 Formulierungen von Tabletten,
- 18 Formulierungen von Lacktabletten,
- 7 Formulierungen von Kapseln sowie
- 3 Formulierungen von nicht weiterverarbeiteten Granulaten.

Das Modell wurde dann nacheinander mit den vier Jahresproduktionsplänen gespeist und damit Simulationsläufe gemacht:

- 1) Die in das unveränderte Modell eingespeisten Jahresproduktionspläne wurden jeweils zuerst hinsichtlich ihrer gesamten Durchlaufzeit *optimiert*; als Optimierungskriterium galt dabei die Minimierung der Durchlaufzeit.
- 2) Danach wurde mit diesen optimierten Produktionsplänen ein Simulationslauf mit dem *gesamten Maschinenpark*, d.h. mit allen verfügbaren Produktionsanlagen, durchgeführt. Dabei konnte man in den Gantt Charts erkennen, dass theoretisch für die Verarbeitung des jeweiligen Jahresproduktionsvolumen mit allen vorhandenen Produktionslinien des gesamten Maschinenpark⁴⁴, jeweils weit weniger als ein Jahr benötigt wurde und dass

⁴³ Die Abfolge der Aufträge wurde beibehalten; es wurden lediglich die Auftragsgrößen auf die entsprechenden Jahresbedarfe angepasst.

⁴⁴ Der Maschinenpark bezeichnet die gesamte Anzahl an Produktionsmaschinen der Solida-Produktion.

etliche der Produktionslinien für den Rest des Jahres stillstanden. Da die Zeitachse in der Einheit Stunden angezeigt wird, entspricht ein Jahr entsprechend *8760 Stunden*.

- 3) Anschliessend wurden verschiedenen Simulationsläufe durchgeführt, wobei dabei jedesmal die Anzahl zur Verfügung stehenden Produktionsanlagen variiert wurde. Ziel war es, herauszufinden, welche *Produktionslinien* man einsparen und im *Modell deaktivieren* kann, bis der gesamte Jahresproduktionsplan immer noch *gleichmässig innerhalb eines Jahres* verarbeitet werden kann.

Die Anzahl der zur Verfügung stehenden Produktionsanlagen wurde dabei in den verschiedenen Simulationsläufen soweit reduziert, bis die reduzierten Verarbeitungsstufen für die Herstellung der gesamten Menge weniger als ein ganzes Jahr (ca. 8300 Stunden) benötigten: auf diese Weise wurden unvorhergesehene Stillstandzeiten der Produktionsanlagen von ca. 5%⁴⁵ der gesamten Maschinenlaufzeit einkalkuliert.

Anhand der Resultate dieser Simulationsläufe in den Gantt Charts konnte herausgefunden werden, wie ein auf kürzester Durchlaufzeit optimierter Produktionsplan einer vorhandenen Auftragsstruktur aussehen kann, und wie die bestmögliche Reduktion des Maschinenparks aussieht bzw. viele Produktionslinien für dessen Verarbeitung sinnvollerweise benötigt werden, ohne dass freie Überkapazitäten bestehen.

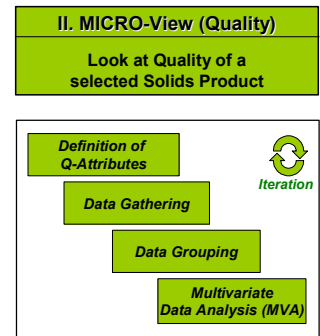
Überkapazitäten von Produktionslinien bieten einem Unternehmen auf der einen Seite zwar die Möglichkeit, kurzfristige und unerwartete Belastungsschwankungen abzufangen und so kurze Durchlaufzeiten zu gewährleisten, sollten aber auf der anderen Seite gerade bei teuren Kapazitäten, wie dies in der pharmazeutischen Produktion der Fall ist, gut überlegt werden.⁴⁶

Bei einer solchen Art Fragestellung handelt es sich typischerweise um eine logistische Betrachtungsweise, wie sie zuvor bereits angesprochen wurde.

⁴⁵ Der Wert von 5% für unvorhergesehene Stillstands- bzw. Unterbruchszeiten von Produktionsmaschinen beruht auf Erfahrungswerten aus der vorliegenden Solida-Produktion.

⁴⁶ In Anlehnung an Schö98, S. 208ff.

2.2 Microsicht: qualitätsrelevante Parameter einer galenischen Produktion fester Arzneiformen



2.2.1 Untersuchungsgegenstand und Randbedingungen

Für die Microbetrachtung wurde die Herstellung einer *unlackierten Tablette* auf Qualitätszusammenhänge untersucht. Die Untersuchung auf mögliche Qualitätsparameter erfolgte dabei in den beiden Verarbeitungsstufen *Granulierung* und *Tablettierung*, welche auch das *System* der Untersuchung bilden (**Abb. 2.11**).

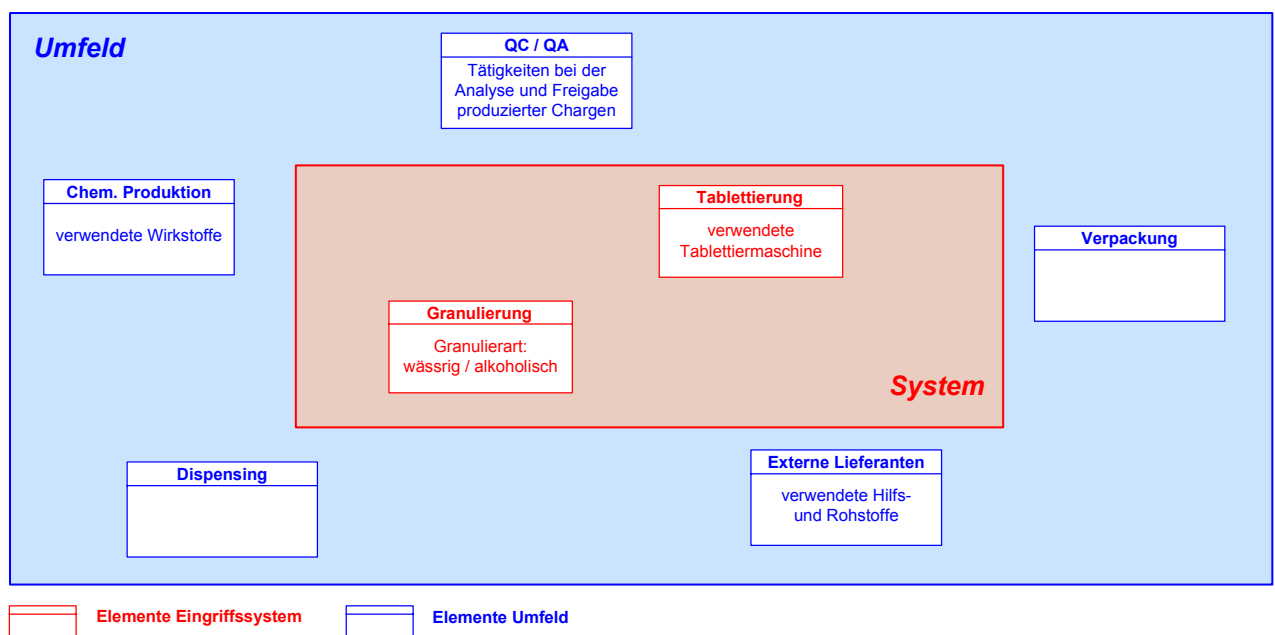


Abb. 2.11 Systemabgrenzung der Untersuchung der Qualitätszusammenhänge (Qualitätsbetrachtung)

Die restlichen an den Produktionsabläufen beteiligten Bereiche, so u.a. die dabei verwendeten Wirkstoffe und Hilfsstoffe sowie die Arbeitsschritte in der Qualitätskontrolle und -sicherung (Analyse und Freigabe produzierter Chargen) und der Verpackung, liegen im *Umfeld* der Systemabgrenzung⁴⁷, da sie in der Untersuchung bewusst nicht mitberücksichtigt wurde (**Abb. 2.11**).

Diese komplexeren Bereiche wurden auch bereits schon im Wirkungsbereich und Aufbau des Simulationsmodells nicht vorgesehen (vgl. hierzu **Kapitel 2.1.1**).

Der Fokus der Untersuchung wurde damit auf die eigentlichen Herstellungsschritte der Verarbeitungsstufen der Granulierung und Tablettierung gelegt (siehe nachfolgende Auflistung). Dabei wurde bei der Untersuchung unter anderem nach der Granulierart (wässrig und alkoholisch) sowie nach der verwendeten Tablettiermaschine unterschieden.

Das Produkt, welches für diese Untersuchung ausgewählt wurde ist eine (unlackierte) Tablette. Nach dem Dispensing werden die Materialien zu zwei verschiedenen Teilgranulaten granuliert (vgl. hierzu **Abb. 2.12**):

- zu einem *Teilgranulat A*, welches Wirkstoff X beinhaltet und in *einem Ansatz alkoholisch* granuliert wird⁴⁷, und
- zu einem *Teilgranulat B* welches Wirkstoff Y beinhaltet und in *zwei identischen Ansätzen wässrig* granuliert wird.

Nach der Granulierung werden beide Teilgranulate zu einer *pressfertigen Mischung* zusammengemischt, wobei dabei je ein Viertel von Teilgranulat A mit Teilgranulat B vermischt wird. Dementsprechend reicht eine Charge von Teilgranulat A für vier Chargen von Teilgranulat B und der pressfertigen Mischung.

Die pressfertige Mischung wird anschliessend zu Tabletten verpresst wird. Die *Tablettierung* erfolgt mit Doppelrundläuferpressen von FETTE, wobei zwischen den beiden Modellen FETTE 3090 und FETTE 3100 gewählt werden kann.

Die Kontrolle und Dokumentierung der einzelne Verarbeitungsschritte erfolgt anhand einer Herstellungsvorschrift (HV): sie beschreibt die Herstellung eines Produktes und bildet die sequentiell einzuhaltenden Herstellungsschritte ab. Beispielsweise werden dabei neben dem Erfassen der eingesetzten Produktionsanlagen, auch die dokumentierten Werte der einzustellenden und zu überprüfenden Parameter gegen definierte Grenzwerte bzw. Limiten überprüft.

⁴⁷ Auch diese Systemabgrenzung besitzt keinen Anspruch auf Vollständigkeit und wurde lediglich hinsichtlich der Problemstellung (Qualitätsbetrachtung eines Produktes in der Granulierung / Tablettierung) untersucht. In Realität besitzt eine Systemabgrenzung der Produktion eines Produktes und seines Umfeldes einen weitaus komplexeren Aufbau.

⁴⁸ Aufgrund der Wasserempfindlichkeit von Wirkstoff X muss das Teilgranulat A alkoholisch granuliert werden.

Die Herstellungsvorschriften, welche in den verschiedenen Verarbeitungsstufen für jede einzelne Formulierung der Produkte existiert, sind in einem MES⁴⁹ implementiert; eine Vorlage der entsprechenden HV des Auftrages gibt dem Mitarbeiter an einem Computerbildschirm die verschiedenen, sequentiell einzuhaltenden Herstellungsschritte sowie die einzustellenden Parameter vor, welcher er elektronisch⁵⁰ visieren muss. Andererseits werden von dem Mitarbeiter an den Maschinen abgelesenen oder gemessenen Werte im MES eingetragen und in dieser Vorlage dokumentiert.

Die Parameter der einzelnen Verarbeitungsschritte weisen Sollwerte und Limiten auf, innerhalb derer produziert werden muss.

Beim Eintragen der Messwerte ins MES geschieht eine Überprüfung auf die Grenzwerte bzw. Limiten. Neben der Dokumentation übernimmt das MES bzw. die Herstellungsvorschrift an sich, eine wichtige Kontrollfunktion, anhand welcher die Verarbeitungsschritte bzw. die Einstellwerte überwacht werden. Liegt ein eingetragener Messwert ausserhalb dieser Limiten, wird vom MES eine Deviation⁵¹ ausgelöst, welcher dann vom Betrieb bearbeitet und von der Qualitätssicherung nachher beurteilt werden muss.

Die Auslösung einer solchen Deviation ist somit nicht mit einer Zurückweisung einer produzierten Charge gleichzusetzen, sondern kennzeichnet lediglich eine Abweichung von dem Prozess. Diese Limiten sind produktionsinterne Limiten, welche innerhalb der registrierten Limiten liegen (sofern dieser Parameter registriert ist).

Die Bearbeitung und Beurteilung ausgelöster Deviations kann sehr zeitintensiv sein und hat daher einen direkten erheblichen Einfluss auf die Produktivität, da bis zum Abschluss und Beurteilung aller Deviations einer produzierten Charge, diese von der Qualitätssicherung nicht freigegeben werden kann.

Zu jedem Auftrag existiert ein Chargenprotokoll, in welchem sämtliche visierte Aktionen der Mitarbeiter, sowie alle dokumentierten Werte aufgeführt sind. Es wird am Ende jedes Auftrages ausgedruckt und bildet das relevante Auftrags-Chargenprotokoll.

⁴⁹ Abkürzung für **M**anufacturing **E**xecution **S**ystem. MES ist ein System, mit welchem man Prozessschritte dokumentieren, kontrollieren und steuern kann

⁵⁰ Ein elektronisches Visum bezeichnet die Kombination der User-ID des Mitarbeiters mit dem persönlichen Passwort.

⁵¹ Englische Bezeichnung für die Abweichung eines definierten Prozesses. Sie wird mit einem Deviationreport dokument und festgehalten.

In der HV sind für das alkoholisch granuliert **Teilgranulat A** folgende *Herstellungsschritte* definiert (**Abb. 2.12**):

- Wiegen bzw. Dispensieren der Basisrohstoffe (A.1)
- Vorbereiten der Granulatherstellung (A.2)
- Zugabe der Basisrohstoffe (A.3)
- Feuchtgranulierung und Trocknung (A.4) sowie
- Siebung und Feuchtebestimmung (A.5) sowie
- Mischung des Granulates (A.6).

Das wässrig granuliert **Teilgranulat B** weist für die beiden Ansätze folgende *Verarbeitungsschritte* auf:

Dispensieren

- Wiegen bzw. Dispensieren der Basisrohstoffe für die beiden Ansätze 1 und 2 (B.1 und B.2)

Ansatz 1

- Vorbereiten der Granulatherstellung (B.3)
- Herstellung der Granulierflüssigkeit (B.4)
- Zugabe der Basisrohstoffe (B.5)
- Feuchtgranulierung (B.6)
- Trocknung und Siebung (B.7)

Ansatz 2

- Vorbereiten der Granulatherstellung (B.8)
- Herstellung der Granulierflüssigkeit (B.9)
- Zugabe der Basisrohstoffe (B.10)
- Feuchtgranulierung (B.11)
- Trocknung und Siebung (B.12)

Teilgranulat B muss aufgrund der hohen Dichte bzw. Volumen des Granulates in zwei Ansätzen granuliert werden; die Verarbeitungsschritte als solches sind bei beiden Ansätzen komplett identisch.

In der **pressfertigen (PF) Mischung** werden die beiden Teilgranulate zusammengefügt:

- Herstellung der pressfertigen Mischung ohne Gleitmittel (PF.1) sowie
- Herstellung der pressfertigen Mischung mit Gleitmittel (PF.2).

Beim anschliessenden **Tablettieren** wird der Container mit dem pressfertigen Granulat bzw. der pressfertigen Mischung angedockt, und das Granulat mittels Schwerkraft in die Tablettiermaschine gefördert, welche sich unter dem Andockraum befindet. Die dazu verwendeten Doppelrundläuferpressen vom Typ FETTE (FETTE 3090 oder FETTE 3100) durchläuft im Normalfall störungsfrei und sehr robust ab.

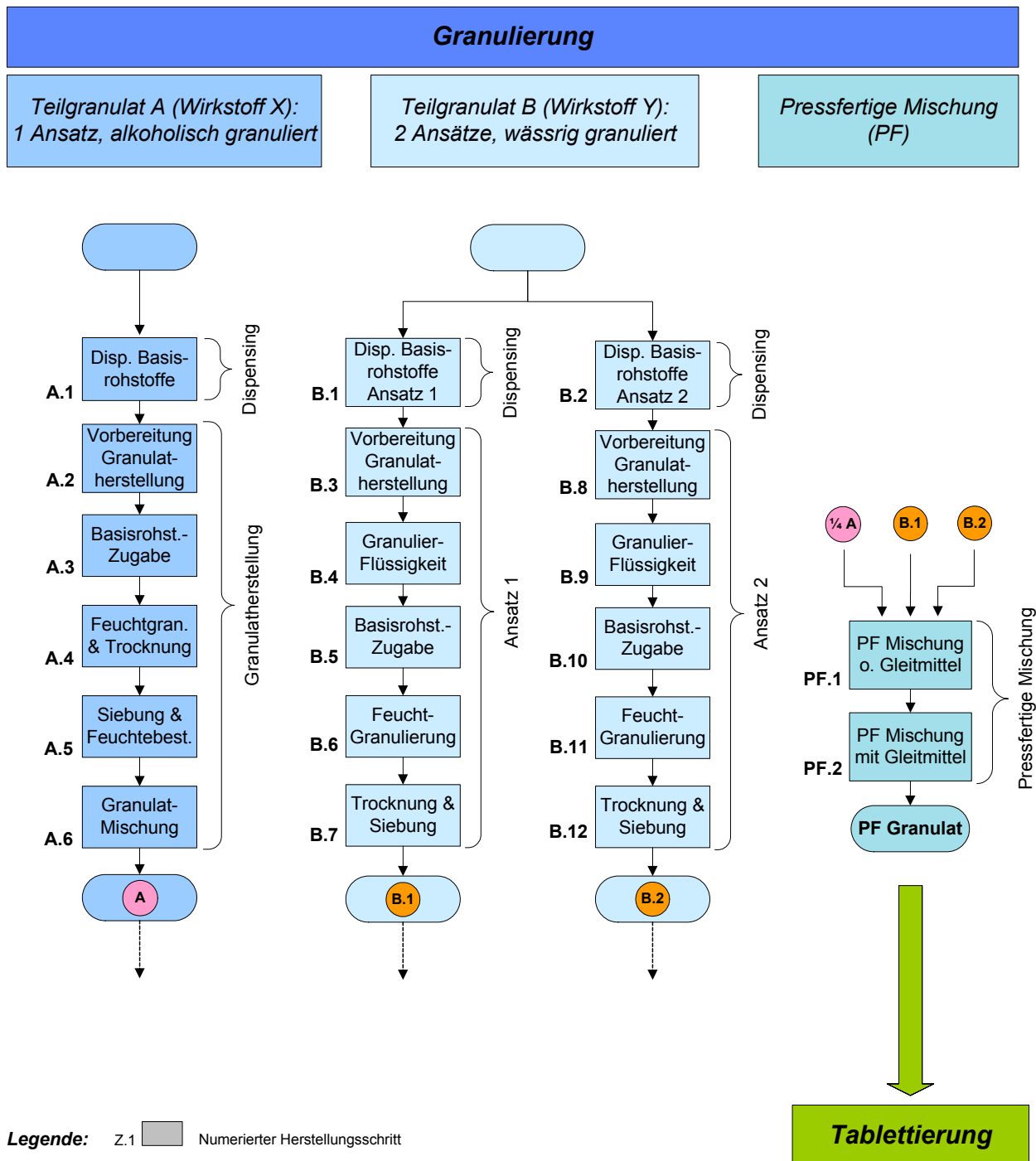


Abb. 2.12 Verarbeitungsschritte (Granulierung) des untersuchten Produktes für die Qualitätsbetrachtung

Die Herstellung des untersuchten Produktes durchläuft dementsprechend die Verarbeitungsstufen *Dispensing*, *wässrige* und *alkoholische Granulierung* sowie *Tablettierung*.

2.2.2 Methodisches Vorgehen beim Modellaufbau

2.2.2.1 Datenbasis und Parameterwahl

Die Datenbasis des untersuchten Produktes bestand aus reell produzierten Chargen: die entsprechend dokumentierten Werte wurden aus den Chargenprotokollen von ca. 80 Produktionschargen entnommen und zusammengestellt.

Dabei wurden für die anschließende Untersuchung der Qualitätszusammenhänge diejenigen Daten als *qualitätsrelevante Parameter* zusammengestellt, welche von der Herstellungsvorschrift vorgegeben werden und *Einstellparameter* von Produktionsanlagen definieren, oder welche einen *jeweiligen Zustand* eines (Zwischen-)Produktes *charakterisieren*.

Bei den Parametern der Tabletten wurden für die weiteren Analysen nur diejenigen erfasst, welche für die QA zur Beurteilung und Freigabe einer produzierten Charge am wichtigsten sind.

Untenstehende 47 Parameter wurden dementsprechend für die Sammlung der Daten als qualitätsrelevant deklariert:

Granulierung, Teilgranulat A (Wirkstoff X, alkoholisch granuliert):

- Chargenbezeichnung bzw. Batch-ID (Teilgranulat A wird auf vier Chargen der pressfertigen Mischung aufgeteilt),
- erfasste Produkttemperatur (60°C), welche den Endpunkt des ersten Granulierschrittes definiert
- erfasste Granulierzeit sowie Trocknungszeit der ersten Phase
- erfasste Granulierzeit sowie Trocknungszeit der zweiten Phase
- erfasste Trocknungszeit nach Erreichen einer absolute Feuchte zwischen 0.7 und 1.2% des Granulates sowie
- absolute Feuchte des Granulates vor dem Sieben, nach dem Sieben und Mischen [1].

Granulierung, Teilgranulat B (Wirkstoff Y, wässrig granuliert):

Ansatz 1

- erfasste Granulierzeit nach Erreichen einer Dauer von 4 Minuten
- erfasste Granulierzeit sowie genaue Leistungsaufnahme nach Erreichen einer Leistungsaufnahme zwischen 30 bis 40kW
- erfasste Leistungsaufnahme nach Erreichen eines körnigen, kleinknolligen Granulates
- erfasste Zulufttemperatur des Trockners (55°C)
- erfasste Trocknungszeit sowie genaue absolute Feuchte des Granulates nach Erreichen einer absoluten Feuchte von 0.2 bis 0.6%

Ansatz 2

- erfasste Granulierzeit nach Erreichen einer Dauer von 4 Minuten
- erfasste Granulierzeit sowie genaue Leistungsaufnahme nach Erreichen einer Leistungsaufnahme zwischen 30 bis 40kW
- erfasste Leistungsaufnahme nach Erreichen eines körnigen, kleinknolligen Granulates
- erfasste Zulufttemperatur des Trockners (55°C)
- erfasste Trocknungszeit sowie genaue absolute Feuchte des Granulates nach Erreichen einer absoluten Feuchte von 0.2 bis 0.6%

Pressfertige Mischung

- absolute Feuchte der pressfertigen Mischung **[1]**
- Gewicht der abgelieferten Granulatmenge an die Tablettierung
- Ausbeute⁵² der Granulatmenge.

Die Werte der absoluten Feuchte (Parameter **[1]**) werden zu bestimmten Zeitpunkten jeweils durch die Messung eine Granulatprobe bestimmt. Die übrigen oben aufgeführten Parameter sind entweder Einstellwerte der Granulier- und Trocknungsanlage, oder werden an den Anlagen abgelesen bzw. vom MES berechnet (Gewicht, Ausbeute).

⁵² Ausbeute bezeichnet das Verhältnis der eingesetzten Menge an Rohstoffen zu der abgelieferten Menge Granulat.

Tablettierung:

- Chargenbezeichnung bzw. Batch-ID
- verwendete Doppelrundläufer-Tablettiermaschine (FETTE 3100 oder FETTE 3090)
- Presskraft des linken Pressstation
- Presskraft der rechten Pressstation
- Leistung der Tablettiermaschine
- Gewicht der Tabletten (Durchschnittswert) [2]
- Härte der Tabletten (oberster, durchschnittlicher sowie unterster Wert) [2]
- Dicke der Tabletten (Durchschnittswert) [2]
- Zerfallszeit (oberster sowie unterster Wert) [2]
- Gehalt von Wirkstoff X (Durchschnittswert) [3]
- Wirkstofffreisetzung von Wirkstoff X (unterster, durchschnittlicher sowie oberster Wert nach 30 Minuten) [3]
- Gehalt von Wirkstoff Y (Durchschnittswert) [3]
- Wirkstofffreisetzung von Wirkstoff Y (unterster, durchschnittlicher sowie oberster Wert nach 30 Minuten) [3].

Die Messungen des *Gewichts, der Dicke, der Härte sowie der Zerfallszeit* der Tabletten (Parameter [2]) werden zu Beginn, in der Mitte sowie am Ende einer produzierten Charge im “produktionsinternen” IPC-Labor der Tablettierung durchgeführt.

Für die Bestimmung des Gewichts werden dazu jeweils 80 Tabletten, für die Dicke jeweils 10 sowie für die Bestimmung der Härte und der Zerfallszeit jeweils 6 Tabletten gemessen. Je nach Parameter wird dabei der Durchschnittswert, der oberste sowie der unterste Messwert erfasst.

Die prozentualen Werte der *Wirkstofffreisetzung und die Wirkstoffgehalte* (Parameter [3]) werden am Ende der Charge in den Labors der Qualitätssicherung, ausserhalb des Produktionsbereiches, gemessen. Von den Mustern, welche von den Mitarbeiter am Anfang, in der Mitte sowie am Ende der produzierten Chargen gezogen wurden, werden zuerst *Mischmuster*⁵³ gemacht.

⁵³ Ein Mischmuster setzt sich aus willkürlich gewählten Tabletten der vorhandenen gezogenen Mustern vom Anfang, von der Mitte sowie vom Ende der produzierten Charge zusammen.

Von 10 Tabletten wird der Wirkstoffgehalt und von 6 Tabletten die Wirkstofffreisetzung bestimmt. Beim Wirkstoffgehalt wird der Durchschnittswert, und bei der Wirkstofffreisetzung der durchschnittliche sowie der oberste und der unterste Messwerte erfasst.

Die Werte der Parameter **[2]** und **[3]**, sowie allfällige ausgelöste Deviations, bilden für die QA eine wesentliche Grundlage für die Freigabe oder Zurückweisung einer produzierten Charge.

2.2.2.2 Gruppierung der selektierten qualitätsrelevanten Parametern

Die zuvor selektierten qualitätsrelevanten Parameter (Qualitätsattribute) wurden danach in *Qualitäts-Inputs* und *Qualitäts-Outputs* unterteilt (**Tab. 2.1**): Parameter, welche der Mitarbeiter *manuell verändern* bzw. beeinflussen kann⁵⁴, wurden dabei als *Inputs* klassifiziert, während Werte, welche einen jeweiligen Zustand des (Zwischen-)Produktes *charakterisieren* als *Outputs* definiert wurden.

In der Granulierung und Tablettierung sind diejenigen Werte Qualitäts-Inputs, mit welchen die Produktionsmaschinen eingestellt werden und die Qualitäts-Outputs die Werte, welchen den jeweiligen Zustand des Granulates oder der fertigen Tabletten beschreiben.

Tab. 2.1 Gruppierung der qualitätsrelevanten Parameter in Qualitäts-Inputs und Qualitäts-Outputs

Verarbeitungsstufe	qualitätsrelevanter Parameter [Einheit]	Qualitäts-Input	Qualitäts-Output
Granulierung - Teilgranulat A	Chargenbezeichnung / Batch-ID	x	
	Produkttemperatur [°C]	x	
	Granulierzeit Phase I [s]	x	
	Trocknungszeit Phase I [s]	x	
	Granulierzeit Phase II [s]	x	
	Trocknungszeit Phase II [s]	x	
	Trocknungszeit bis Endpunkt absolute Feuchte 0.7 bis 1.2% [min]	x	
	Absolute Feuchte vor und nach Sieben [%]		x
	Absolute Feuchte nach Mischen [%]		x

⁵⁴ Vgl. hierzu auch Vuchkov01, S. 1ff.

Tab. 2.1 Gruppierung der qualitätsrelevanten Parameter in Qualitäts-Inputs und Qualitäts-Outputs

Verarbeitungsstufe	qualitätsrelevanter Parameter [Einheit]	Qualitäts-Input	Qualitäts-Output
Granulierung - Teilgranulat B, Ansatz 1	Granulierzzeit bis Endpunkt Dauer 4 Minuten [s]	x	
	Granulierzzeit bis Endpunkt Leistungsaufnahme von 30 bis 40kW [s]	x	
	Exakte Leistungsaufnahme bis Endpunkt Leistungsaufnahme 30 bis 40kW [kW]		x
	Leistungsaufnahme nach Entstehung von körnigem, kleinknolligem Granulat [kW]		x
	Zulufttemperatur Trockner [°C]	x	
	Trocknungszeit nach Endpunkt einer absolute Feuchte von 0.2 bis 0.6% [min]	x	
	Exakte absolute Feuchte bis Endpunkt abs. Feuchte 0.2 bis 0.6% [%]		x
Granulierung - Teilgranulat B, Ansatz 2	Granulierzzeit bis Endpunkt Dauer von 4 Minuten [s]	x	
	Granulierzzeit bis Endpunkt Leistungsaufnahme 30 bis 40kW [s]	x	
	Exakte Leistungsaufnahme bis Endpunkt Leistungsaufnahme 30 bis 40kW [kW]		x
	Leistungsaufnahme nach Entstehung von körnigem, kleinknolligen Granulat [kW]		x
	Zulufttemperatur Trockner [°C]	x	
	Trocknungszeit nach Endpunkt abs. Feuchte 0.2 bis 0.6% [min]	x	
	Exakte absolute Feuchte bis Endpunkt abs. Feuchte 0.2 bis 0.6% [%]		x
Granulierung - pressfertige Mischung	Absolute Feuchte pressfertige Mischung [%]		x
	Gewicht abgelieferte Menge [kg]		x
	Ausbeute Granulat [%]		x

Tab. 2.1 Gruppierung der qualitätsrelevanten Parameter in Qualitäts-Inputs und Qualitäts-Outputs

Verarbeitungsstufe	qualitätsrelevanter Parameter [Einheit]	Qualitäts-Input	Qualitäts-Output
Tablettierung	Chargenbezeichnung / Batch-ID	x	
	Verwendete Tablettiermaschine	x	
	Presskraft links [kN]	x	
	Presskraft rechts [kN]	x	
	Leistung Tablettiermaschine [Tabl.*1000/ h]	x	
	Zerfallszeit der Tabletten [s] - unterster Wert		x
	Zerfallszeit der Tabletten [s] - oberster Wert		x
	Gehalt Wirkstoff X in Tabletten [mg] - Durchschnittswert		x
	Freisetzung Wirkstoff X in Tabletten [%] - Durchschnittswert		x
	Freisetzung Wirkstoff X in Tabletten [%] - unterster Wert		x
	Freisetzung Wirkstoff X in Tabletten [%] - oberster Wert		x
	Gehalt Wirkstoff Y in Tabletten [mg] - Durchschnittswert		x
	Freisetzung Wirkstoff Y in Tabletten [%] - Durchschnittswert		x
	Freisetzung Wirkstoff Y in Tabletten [%] - unterster Wert		x
	Freisetzung Wirkstoff Y in Tabletten [%] - oberster Wert		x
	Gewicht der Tabletten [mg] - Durchschnittswert		x
	Härte der Tabletten [N] - Durchschnittswert		x
	Härte der Tabletten [N] - unterster Wert		x
	Härte der Tabletten [N] - oberster Wert		x
	Dicke der Tabletten [mm] - Durchschnittswert		x

2.2.3 Eingesetzte Software

Die Analyse der erfassten Parameterwerte wurde in dem Programm *The Unscrambler®*, Version 9.2, der Firma CAMO PROCESS AS (Copyright © 1986-2005 CAMO PROCESS AS) durchgeführt.

Es handelt sich dabei um ein Programm für die Behandlung von Fragestellungen multivariater Datenanalysen von bestehenden, multivariaten Datenmengen. Besonders geeignet ist das Programm für die Durchführung von *Hauptkomponentenanalysen (PCA)* oder für die Berechnung multivariater Abhängigkeiten einzelner Zielgrössen mit der *multilinearen Regression (MLR)*.

2.2.4 Nutzung der multivariaten Datenanalyse

Methodik der Hauptkomponentenanalyse

Bei der Hauptkomponentenanalyse (PCA) wird der m-dimensionale Raum einer multivariaten Datenmenge auf einen n-dimensionalen reduziert, wobei $n < m$ ist [Kessler II, S. 20-24]. Variablen, die stark miteinander korreliert sind und somit weitgehend denselben Informationsgehalt haben, werden dabei in sog. *Hauptkomponenten* zusammengefasst und untereinander korrelierte Variablen können so aussortiert werden. Diese Variablenselektion ermöglicht es unter anderem, entsprechend der Fragestellung Wesentlichem von Unwesentlichem zu trennen.

Durch diese Variablenselektion erreicht man bei der Hauptkomponentenanalyse eine Vereinfachung der Datenmenge und kann damit für die ursprüngliche multivariate Datenmenge ein kleineres, überschaubares Modell mit *wenigeren relevanten Variablen* entwickeln, welches die Daten im Wesentlichen beschreibt. Diese relevantesten Qualitätsattribute haben auf die Struktur der Datenmenge den grössten Einfluss und beschreiben die verschiedenen *Hauptkomponenten (PC = Principle Component)*.

Die Hauptkomponenten dieses Modells beschreiben die Koordinatenachsen des reduzierten Raumes, wobei die sog. *Scores* die Koordinatenwerte der Objekte (untersuchte Produktionschargen) auf die neuen Hauptachsen definieren, und die sog. *Loadings* die Zahlenwerte des Datensatzes (Qualitätsattribute der jeweiligen Produktionscharge) im neuen Koordinatensystem.

Da die Variablen der ersten Hauptkomponenten die grösstmögliche Variation der Daten er-

klärt und somit den grössten Anteil bei der Beschreibung der Datenmenge beitragen, wird bei der Interpretation der dargestellten Loadings und Scores jeweils die *ersten Hauptkomponenten* der entsprechenden PCA fokussiert.

Methodik der multilinearen Regression

Bei der Untersuchung einer Datenmenge mit der multilinearen Regression (MLR) werden multilineare funktionale Zusammenhänge und Abhängigkeiten mehrerer Variablen dargestellt.

Dabei wird von den vorhandenen Variablen jeweils eine Variable als abhängige Zielgrösse bestimmt und anhand der MLR ihre Abhängigkeit und multivariaten funktionalen Zusammenhänge zu anderen unabhängigen Variablen aufgezeigt.⁵⁵ Bei solchen multivariaten funktionalen Zusammenhängen $[y=f(x_1, x_2, \dots, x_i)]$ beeinflusst sowohl die Variable x_1 als auch die Variable x_2 (etc.) die Zielgrösse y .⁵⁶

Diese Regressionsgleichung bzw. Regressionsmodell bildet die Formel, mit welcher man bei Kenntnis der x-Werte den zugehörigen y-Wert der Zielgrösse voraussagen kann.

Vorgehen bei der multivariaten Datenanalyse

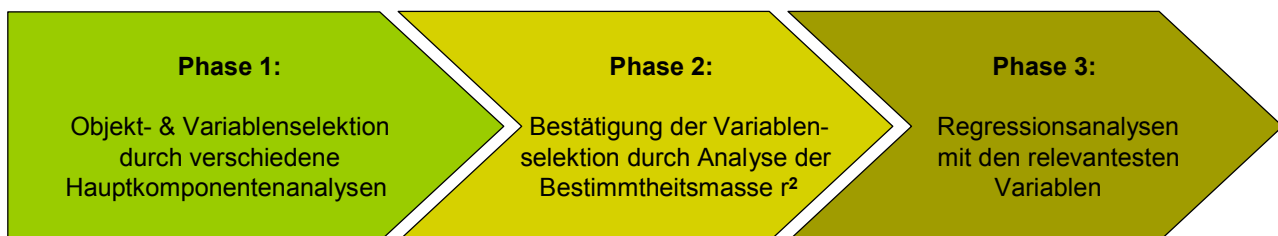


Abb. 2.13 Vorgehensmodell bei der multivariaten Datenanalyse

Die Vorgehensweise bei der multivariaten Datenanalyse ist in **Abb. 2.13** dargestellt und setzt sich im Wesentlichen aus drei Phasen zusammen:

- In einem ersten Schritt wurden mit den 47 Qualitätsparametern unterschiedliche **Hauptkomponentenanalysen** durchgeführt, um so durch eine Objekt- und Variablenselektion aus der Vielzahl dieser Variablen die Ausreisser aussortieren und

⁵⁵ Die Bezeichnungen "abhängige" sowie "unabhängige" Variable dürfen nicht darüber hinwegtäuschen, dass es sich bei der in der Regressionsanalyse unterstellten Kausalbeziehung oft nur um eine Hypothese handelt bzw. um eine Vermutung des Untersuchers.

⁵⁶ Vgl. hierzu Handl03, Kap. 8 sowie Carst96, Kap. 5.11 und Kap. 10.18

dann die wesentlichsten und aussagekräftigsten Variablen herauschälen zu können.

- In einem zweiten Schritt wurden die Qualitätsattribute einander paarweise gegenübergestellt und ihre gegenseitigen Abhängigkeiten anhand des **Bestimmtheitsmasses** r^2 aufgezeigt. Auf diese Weise konnten die zuvor als relevant herausgeschälten Attribute bestätigt werden.
- In einem dritten Schritt wurde dann mit diesen relevantesten Qualitätsattributen verschiedene **Regressionsanalysen** durchgeführt, wobei aus den Qualitäts-Outputs verschiedene Parameter als Zielgrösse ausgewählt wurden, und ihre Regression mit den restlichen unabhängigen Qualitäts-Inputs berechnet wurden.

So konnte gezeigt werden, von welchen (relevanten) Qualitäts-Inputs bestimmte Qualitäts-Outputs als Zielgrössen abhängen.

Die Datenbasis für diese Analysen bestand aus rund 80 Chargenprotokollen: von den 47 selektierten Parametern (Qualitätsattribute) wurden die darin dokumentierten Werte gesammelt und zusammengefasst (Datenblatt **Abb. 2.14**). Die einzelnen aufgelisteten Qualitätsattribute sind mit einer Nummer gekennzeichnet (blau hinterlegte Zeile).

Dabei wurden für die einzelnen Qualitätsattribute deren Sollwerte (sofern vorhanden) sowie Limiten aufgeführt, bei dessen Überschreiten eine Deviation ausgelöst wird. Die Auslösung einer solchen Deviation ist somit nicht mit einer Zurückweisung einer produzierten Charge gleichzusetzen, sondern kennzeichnet lediglich eine Abweichung von dem Prozess. Diese Limiten sind produktionsinterne Limiten, welche innerhalb der registrierten Limiten liegen (sofern dieser Parameter registriert ist).

Bei der Zusammenstellung der Werte wurde festgestellt, dass die erfassten Werte der Qualitätsattribute "Produkttemperatur von Teilgranulat A" sowie die "Zulufttemperatur" der beiden Ansätze von Teilgranulat B, über alle aufgelisteten Produktionschargen *konstante Werte* aufweisen: die Produkttemperatur (60°C) von Teilgranulat A definiert den Endpunkt für den vorherigen Produktionsschritt und wird somit exakt eingehalten, und die Zulufttemperatur wird stets konstant auf 55°C eingestellt.

Die zusammengetragenen Werte wurden in dieser Tabelle nach der Verarbeitungsstufe (vgl. **Kapitel 2.2.1**) sowie nach Gruppierung des Qualitätsattributs (-Input und -Output, vgl. hierzu **Tab. 2.1**) gegliedert und für jede einzelne Tablettencharge ("Batch-ID verpresste Charge") aufgeführt.

Qualitätsparameter Q-INPUT															Qualitätsparameter Q-OUTPUT																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
TEILGRANULAT A															TEILGRANULAT B															TABLETTEN																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Nr.	Ansatz 1										Ansatz 2					TEIL-GRANULAT A					TEILGRANULAT B										TABLETTEN																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	PF Mischung	Ansatz 1										Ansatz 2										PF Mischung																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Batch-ID Teilgranulat A															Batch-ID verpresste Charge															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:															Verwendete Tablettmaschine:														

Produktionschergen mit ausgelöstem Deviationsprobleum innerhalb registrierter Limite																																								
1102	60	1470	330	905	443	130	x	25,5	25,5	250	0,91	0,9	1,1	38,8	38,4	0,57	37,0	37,0	0,4	0,79	547,44	99,93	2400	300,0	56,1	97,0	95,0	96,0	198,3	101,0	96,0	103,0	551,4	82,7	64,0	90,0	33,0	34,0		
1617	269	228	55	55	248	247	55	57	x	25,5	25,5	250	0,91	0,9	1,1	38,8	38,4	0,57	37,0	37,0	0,4	0,79	547,44	99,93	2400	300,0	56,1	97,0	95,0	96,0	198,3	101,0	96,0	103,0	551,4	82,7	64,0	90,0	33,0	34,0
1618	240	279	55	55	240	262	55	63	x	25,5	25,5	250	0,91	0,9	1,1	38,8	38,4	0,57	37,0	37,0	0,4	0,79	547,44	99,93	2400	300,0	56,1	97,0	95,0	96,0	198,3	101,0	96,0	103,0	551,4	82,7	64,0	90,0	33,0	34,0
1619	247	279	55	55	247	252	55	60	x	25,5	25,5	250	0,91	0,9	1,1	38,8	38,4	0,57	37,0	37,0	0,4	0,79	547,44	99,93	2400	300,0	56,1	97,0	95,0	96,0	198,3	101,0	96,0	103,0	551,4	82,7	64,0	90,0	33,0	34,0
1620	247	279	55	55	247	252	55	60	x	25,5	25,5	250	0,91	0,9	1,1	38,8	38,4	0,57	37,0	37,0	0,4	0,79	547,44	99,93	2400	300,0	56,1	97,0	95,0	96,0	198,3	101,0	96,0	103,0	551,4	82,7	64,0	90,0	33,0	34,0
1621	240	317	55	55	240	270	55	72	x	25,5	25,5	250	0,91	0,9	1,1	38,8	38,4	0,57	37,0	37,0	0,4	0,79	547,44	99,93	2400	300,0	56,1	97,0	95,0	96,0	198,3	101,0	96,0	103,0	551,4	82,7	64,0	90,0	33,0	34,0
1622	247	261	55	55	247	260	55	58	x	25,5	25,5	250	0,91	0,9	1,1	38,8	38,4	0,57	37,0	37,0	0,4	0,79	547,44	99,93	2400	300,0	56,1	97,0	95,0	96,0	198,3	101,0	96,0	103,0	551,4	82,7	64,0	90,0	33,0	34,0
1623	247	249	55	55	247	240	285	55	x	25,5	25,5	250	0,91	0,9	1,1	38,8	38,4	0,57	37,0	37,0	0,4	0,79	547,44	99,93	2400	300,0	56,1	97,0	95,0	96,0	198,3	101,0	96,0	103,0	551,4	82,7	64,0	90,0	33,0	34,0
1624	230	297	55	55	230	237	55	57	x	25,5	25,5	250	0,91	0,9	1,1	38,8	38,4	0,57	37,0	37,0	0,4	0,79	547,44	99,93	2400	300,0	56,1	97,0	95,0	96,0	198,3	101,0	96,0	103,0	551,4	82,7	64,0	90,0	33,0	34,0
1625	330	254	55	55	330	278	55	62	x	25,5	25,5	250	0,91	0,9	1,1	38,8	38,4	0,57	37,0	37,0	0,4	0,79	547,44	99,93	2400	300,0	56,1	97,0	95,0	96,0	198,3	101,0	96,0	103,0	551,4	82,7	64,0	90,0	33,0	34,0
1626	330	225	55	55	330	228	55	66	x	25,5	25,5	250	0,91	0,9	1,1	38,8	38,4	0,57	37,0	37,0	0,4	0,79	547,44	99,93	2400	300,0	56,1	97,0	95,0	96,0	198,3	101,0	96,0	103,0	551,4	82,7	64,0	90,0	33,0	34,0
1627	330	224	55	55	330	219	55	55	x	25,5	25,5	250	0,91	0,9	1,1	38,8	38,4	0,57	37,0	37,0	0,4	0,79	547,44	99,93	2400	300,0	56,1	97,0	95,0	96,0	198,3	101,0	96,0	103,0	551,4	82,7	64,0	90,0	33,0	34,0
1628	330	224	55	55	330	219	55	55	x	25,5	25,5	250	0,91	0,9	1,1	38,8	38,4	0,57	37,0	37,0	0,4	0,79	547,44	99,93	2400	300,0	56,1	97,0	95,0	96,0	198,3	101,0	96,0	103,0	551,4	82,7	64,0	90,0	33,0	34,0
1629	330	210	55	71	330	195	55	60	x	25,5	25,5	250	0,91	0,9	1,1	38,8	38,4	0,57	37,0	37,0	0,4	0,79	547,44	99,93	2400	300,0	56,1	97,0	95,0	96,0	198,3	101,0	96,0	103,0	551,4	82,7	64,0	90,0	33,0	34,0
1630	330	194	55	66	330	235	55	68	x	25,5	25,5	250	0,91	0,9	1,1	38,8	38,4	0,57	37,0	37,0	0,4	0,79	547,44	99,93	2400	300,0	56,1	97,0	95,0	96,0	198,3	101,0	96,0	103,0	551,4	82,7	64,0	90,0	33,0	34,0
1631	330	227	55	69	330	257	55	68	x	25,5	25,5	250	0,91	0,9	1,1	38,8	38,4	0,57	37,0	37,0	0,4	0,79	547,44	99,93	2400	300,0	56,1	97,0	95,0	96,0	198,3	101,0	96,0	103,0	551,4	82,7	64,0	90,0	33,0	34,0
1632	330	320	55	57	330	349	55	61	x	25,5	25,5	250	0,91	0,9	1,1	38,8	38,4	0,57	37,0	37,0	0,4	0,79	547,44	99,93	2400	300,0	56,1	97,0	95,0	96,0	198,3	101,0	96,0	103,0	551,4	82,7	64,0	90,0	33,0	34,0
1633	330	270	55	52	330	249	55	61	x	25,5	25,5	250	0,91	0,9	1,1	38,8	38,4	0,57	37,0	37,0	0,4	0,79	547,44	99,93	2400	300,0	56,1	97,0	95,0	96,0	198,3	101,0	96,0	103,0	551,4	82,7	64,0	90,0	33,0	34,0
1634	330	237	55	59	330	235	55	60	x	25,5	25,5	250	0,91	0,9	1,1	38,8	38,4	0,57	37,0	37,0	0,4	0,79	547,44	99,93	2400	300,0	56,1	97,0	95,0	96,0	198,3	101,0	96,0	103,0	551,4	82,7	64,0	90,0	33,0	34,0
1635	330	250	55	55	330	270	55	62	x	25,5	25,5	250	0,91	0,9	1,1	38,8	38,4	0,57	37,0	37,0	0,4	0,79	547,44	99,93	2400	300,0	56,1	97,0	95,0	96,0	198,3	101,0	96,0	103,0	551,4	82,7	64,0	90,0	33,0	34,0
1636	330	250	55	55	330	270	55	62	x	25,5	25,5	250	0,91	0,9	1,1	38,8	38,4	0,57	37,0	37,0	0,4	0,79	547,44	99,93	2400	300,0	56,1	97,0	95,0	96,0	198,3	101,0	96,0	103,0	551,4	82,7	64,0	90,0	33,0	34,0
1637	330	208	55	57	330	228	55	62	x	25,5	25,5	250	0,91	0,9	1,1	38,8	38,4	0,57	37,0	37,0	0,4	0,79	547,44	99,93	2400	300,0	56,1	97,0	95,0	96,0	198,3	101,0	96,0	103,0	551,4	82,7	64,0	90,0	33,0	34,0
1638	330	305	55	57	330	228	55	62	x	25,5	25,5	250	0,91	0,9	1,1	38,8	38,4	0,57	37,0	37,0	0,4	0,79	547,44	99,93	2400	300,0	56,1	97,0	95,0	96,0	198,3	101,0	96,0	103,0	551,4	82,7	64,0	90,0	33,0	34,0
1639	330	305	55	57	330	228	55	62	x	25,5	25,5	250	0,91	0,9	1,1	38,8	38,4	0,57	37,0	37,0	0,4	0,79	547,44	99,93	2400	300,0	56,1	97,0	95,0	96,0	198,3	101,0	96,0	103,0	551,4	82,7	64,0	90,0	33,0	34,0
1640	330	265	55	55	330	256	55	58	x	25,5	25,5	250	0,91	0,9	1,1	38,8	38,4	0,57	37,0	37,0	0,4	0,79	547,44	99,93	2400	300,0	56,1	97,0	95,0	96,0	198,3	101,0	96,0	103,0	551,4	82,7	64,0	90,0	33,0	34,0
1641	330	254	55	55	330	242	55	72	x	25,5	25,5	250	0,91	0,9	1,1	38,8	38,4	0,57	37,0	37,0	0,4	0,79	547,44	99,93	2400	300,0	56,1	97,0	95,0	96,0	198,3	101,0	96,0	103,0	551,4	82,7	64,0	90,0	33,0	34,0
1642	330	300	55	67	330	242	55	62	x	25,5	25,5	250	0,91	0,9	1,1	38,8	38,4	0,57	37,0	37,0	0,4	0,79	547,44	99,93	2400	300,0	56,1	97,0	95,0	96,0	198,3	101,0	96,0	103,0	551,4	82,7	64,0	90,0	33,0	34,0
1643	330	270	55	55	330	235	55	60	x	25,5	25,5	250	0,91	0,9	1,1	38,8	38,4	0,57	37,0	37,0	0,4	0,79	547,44	99,93	2400	300,0	56,1	97,0	95,0	96,0	198,3	101,0	96,0	103,0	551,4	82,7	64,0	90,0	33,0	34,0
1644	330	210	55	70	330	220	55	61	x	25,5	25,5	250	0,91	0,9	1,1	38,8	38,4	0,57	37,0	37,0	0,4	0,79	547,44	99,93	2400	300,0	56,1	97,0	95,0	96,0	198,3	101,0	96,0	103,0	551,4	82,7	64,0	90,0	33,0	34,0
1645	330	280	55	63	330	220	55	66	x	25,5	25,5	250	0,91	0,9	1,1	38,8	38,4	0,57	37,0	37,0	0,4	0,79	547,44	99,93	2400	300,0	56,1	97,0	95,0	96,0	198,3	101,0	96,0	103,0	551,4	82,7	64,0	90,0	33,0	34,0
1646	330	210	55	57	330	210	55	70	x	25,5	25,5	250	0,91	0,9	1,1	38,8	38,4	0,57	37,0	37,0	0,4	0,79	547,44	99,93	2400	300,0	56,1	97,0	95,0	96,0	198,3	101,0	96,0	103,0	551,4	82,7	64,0	90,0	33,0	34,0
1647	330	189	55	66	330	190	55	67	x	25,5	25,5	250	0,91	0,9	1,1	38,8	38,4	0,57	37,0	37,0	0,4	0,79	547,44	99,93	2400	300,0	56,1	97,0	95,0	96,0	198,3	101,0	96,0	103,0	551,4	82,7	64,0	90,0	33,0	34,0
1648	330	195	55	66	330	210	55	63	x	25,5	25,5	250	0,91	0,9	1,1	38,8	38,4	0,57	37,0	37,0	0,4	0,79	547,44	99,93	2400	300,0	56,1	97,0	95,0	96,0	198,3	101,0	96,0	103,0	551,4	82,7	64,0	90,0	33,0	34,0
1649	330	225	55	62	330	221	55	63	x	25,5	25,5	250	0,91	0,9	1,1	38,8	38,4	0,57	37,0	37,0	0,4	0,79	547,44	99,93	2400	300,0	56,1	97,0	95,0	96,0	198,3	101,0	96,0	103,0	551,4	82,7	64,0	90,0	33,0	34,0
1650	330	220	55	62	330	235	55	63	x	25,5																														

Für die Analyse dieser grossen, multivariaten Datenmenge eignete sich das Programm *The Unscrambler*® hervorragend, da es die Resultate in sehr anschaulichen Grafiken darstellt. Man kann sehr anschaulich anhand der Darstellung der *Loadings* eine Variablenselektion durchführen und aufgrund von *Regressionsmodellen* einen multivariaten funktionalen Zusammenhang herleiten und beurteilen.⁵⁷

Diese Analyse wurde, wie bereits zuvor erwähnt, in drei Stufen durchgeführt. Dabei wurden die Daten mit unterschiedlichen Methoden analysiert (vgl. **Tab. 2.2**):

1) Von den zusammengestellten Werten aller Qualitätsattribute wurden zuerst in *The Unscrambler*® verschiedene **Hauptkomponentenanalysen (PCA)** durchgeführt.

Ziel dieser PCA's war es, sowohl Objekte bzw. Datensätze, welche erkennbare Ausreisser bilden zu eruieren und aus der Datenmenge zu eliminieren (*Objektselektion*), als auch Variablen bzw. Qualitätsattribute, welche bei der Beschreibung der Datenmenge weniger relevant sind auszusortieren (*Variablenselektion*).

Bei der Selektion der Qualitätsattribute wurden basierend auf den *Loadings der ersten Hauptkomponente*⁵⁸ diejenigen eliminiert, welche untereinander stark korrelieren oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Beschreibung der Datenmenge (bzw. bei der Erklärung der Varianz), und somit keinen zusätzlichen Informationsgehalt haben. Die weiteren Hauptkomponentenanalysen wurden dann ohne die eliminierten Variablen durchgeführt.

Um die Selektion der Qualitätsattribute am einfachsten zu gestalten, wurde die Datenmenge der verschiedenen Herstellungsstufen gesondert analysiert und separaten Hauptkomponentenanalysen unterzogen (siehe **Tab. 2.2**):

- Analyse sämtlicher Qualitätsattribute (PCA All)
- Analyse sämtlicher Qualitäts-Inputs (PCA All-Inputs)
- Analyse sämtlicher Qualitäts-Outputs (PCA All-Outputs)
- Analyse aller Qualitätsattribute von Teilgranulat A (PCA A)
- Analyse aller Qualitätsattribute von Teilgranulat B (PCA B)
- Analyse aller Qualitätsattribute der Tabletten (PCA Tab).

⁵⁷ Vgl. hierzu Kessler I und Kessler II

⁵⁸ Wie bereits zuvor erwähnt, wird bei der Interpretation der PCA's die erste Hauptkomponente PC1 betrachtet, da sie die grösstmögliche Variation der Daten erklärt.

- 2) In einem zweiten Schritt wurden dann die Qualitätsattribute hinsichtlich ihrer bedeutendsten *gegenseitigen Interaktionen* detailliert untersucht. Dabei wurde von den möglichen Beziehungen der Variablen der Augenmerk auf diejenigen gelegt, wo die zuvor anhand der Hauptkomponentenanalysen als *relevant* herausgeschälten Qualitätsattribute beteiligt sind.

Dazu wurde in erster Linie aus der vorhandenen Datenmenge in *Microsoft® Excel 2002* das **Bestimmtheitsmass r^2** aus *jeweils zwei Qualitätsattributen* berechnet.

Was bedeutet das Bestimmtheitsmass?

Das Bestimmtheitsmass r^2 ist das Quadrat des Korrelationskoeffizienten r , welcher die Masszahl für die Stärke und Richtung eines linearen Zusammenhanges darstellt, und definiert als dimensionsloser Index den linearen Zusammenhang zwischen zwei Werten x und y . Dabei beschreibt das Bestimmtheitsmass den Anteil der Varianz der Variable y welcher durch die Varianz der Variable x erklärt wird.⁵⁹

Das Bestimmtheitsmass r^2 ist somit eine Masszahl für die Güte der Anpassung [Handl03, S. 205], [Backhaus05, S. 64].

Der Zusammenhang zweier Variablen x und y , welcher durch das Bestimmtheitsmass ausgedrückt wird, ist ein *ungerichteter Zusammenhang* [$x \Leftrightarrow y$]: d.h. das Bestimmtheitsmass des Zahlenpaares (x, y) ist identisch mit demjenigen des (vertauschten) Zahlenpaares (y, x) .

Ein Wert von beispielsweise 0.25 für das r^2 eines Paares von Variablen sagt somit nicht nur an, dass zwischen den beiden Variablen eine Beziehung besteht und die Varianzen der entsprechenden Werte durch diese beiden Variablen zu 25% erklärt sind sondern vor allem auch, dass die restlichen 75% somit durch andere Variablen erklärt sein müssen.

Ein r^2 von 1 würde bedeuten, dass die Varianzen der Wertebereiche zweier Variablen vollständig erklärt wären: es würde sich in einem solchen Fall also um eine eindeutige, 100%-ige Korrelation zweier Variablen handeln.

Für die Bestimmung der Bestimmtheitsmasse r^2 wurden alle möglichen Paarkombinationen der Qualitätsattribute berücksichtigt. Dabei wurde unter anderem untersucht, ob sich die Erkenntnisse aus den Hauptkomponentenanalysen (Variablenselektion) darin wider-

⁵⁹ Vgl. hierzu Handl03, Kap. 8 sowie Carst96, Kap. 10.8 und Ramsay05, Kap. 16.3

gespiegeln, und die relevanten Qualitätsindikatoren auch überdurchschnittlich hohe Werte vom r^2 aufweisen.

- 3) Anschliessend wurden in *The Unscrambler*® von den relevanten Qualitätsattributen ausgewählte Zielgrössen anhand der *Regressionsanalyse* bzw. mit der Methode der **multilinearen Regression (MLR)** auf ihre *funktionalen Zusammenhänge* hin untersucht. Dazu wurde von den zuvor als *relevant* herausgeschälten *Qualitätsattribute* jeweils ein Parameter der Qualitäts-Outputs der Tablettierung als Zielgrösse bestimmt und eine Regressionsanalyse durchgeführt, mit welcher die Zusammenhänge der relevanten Qualitäts-Inputs (siehe **Tab. 2.2**) auf die ausgewählte Zielgrösse untersucht wurde.⁶⁰

Wozu dient ein Regressionsmodell?

Die Regression gibt an, wie genau die mathematische Beziehung zwischen einer abhängigen Variable y und einer (oder mehreren) unabhängigen Variable(n) x_i lautet.

Anhand der resultierenden Regressionsgleichung (Regressionsmodells), lässt sich die abhängige Variable y mit Kenntnis von x vorherzusagen. Diese Voraussage hängt auch von der Güte des Voraussagefehlers ab, welcher wiederum mit der Korrektheit und Validität Reliabilität der zugrunde liegenden Daten bzw. Messwerte massgeblich beeinflusst werden kann: je besser die Daten sind, ein desto geringerer Voraussagefehler ist zu erwarten.

Im Regressionsmodell sind zudem der Einfluss der verschiedenen unabhängigen Variablen auf eine gewählte abhängige Variable aufgezeigt; so lässt sich in einem multivariaten System die Relevanz von Variablen auf eine bestimmte abhängige Zielgrösse aufzeigen.

Bei der Regression bzw. bei dem Regressionsmodell handelt es sich - im Gegensatz zum Bestimmtheitsmass, um einen *gerichteten Zusammenhang* [$x \Rightarrow y$]: eine bestimmte, abhängige Zielgrösse y kann anhand bekannter unabhängigen Variablen x vorausgesagt werden (und nicht umgekehrt).

Die Untersuchung der linearen Regression wird sowohl im zweidimensionalen Bereich gemacht, wo für eine bestimmte Zielgrösse y der *lineare funktionale Zusammenhang* zu

⁶⁰ Um die Komplexität der Kombinationen einzuschränken, wurden dabei aus den relevanten Qualitätsattributen nur Zielgrössen aus der Tablettierung ausgewählt. Für eine vollständige und detailliertere Analyse müssten allerdings auch Zielgrössen aus der Granulierung ausgewählt und der Einfluss sämtlicher Qualitätsattribute auf diese Zielgrössen untersucht werden. Dies würde allerdings den Rahmen dieser Arbeit sprengen und würde zu wenig übersichtlichen und zu schwieriger interpretierbaren Resultaten führen.

einer Variable x_1 bestimmt wurde $[y=f(x_1)]$, als auch im mehrdimensionalen Bereich, wo für eine bestimmte Zielgrösse y der *multilineare funktionale Zusammenhang* zu mehreren Variablen x_i definiert wurde $[y=f(x_1, x_2, \dots, x_i)]$.

Durch dieses strukturierte Vorgehen konnten sowohl lineare als auch multilineare Zusammenhänge der relevantesten Qualitätsattribute effektiv herausgearbeitet werden.

In Anlehnung an das Vorgehensmodell in **Abb. 2.13** zeigt die untenstehende Tabelle die verschiedenen Untersuchungen der erfassten Werte der Qualitätsattribute (vgl. hierzu **Abb. 2.14**) und verdeutlicht die damit durchgeführten Hauptkomponentenanalysen (PCA's) sowie die Analysen der gegenseitigen Korrelation und Abhängigkeiten (multilineare Regression MLR).

Tab. 2.2 Durchgeführte Datenanalysen mit den Qualitätsattributen

Q-Inputs Teilgranulat A	Q-Inputs Teilgranulat B	Q-Inputs Tabletten	Q-Outputs Teilgranulat A	Q-Outputs Teilgranulat B	Q-Outputs Tabletten
PCA All					
PCA All-Inputs			PCA All-Outputs		
PCA A			PCA A		
PCA B			PCA B		
PCA Tab			PCA Tab		
Untersuchung linearer Abhängigkeiten (Bestimmtheitsmass r^2)					
MLR			MLR		

3

Ergebnisse und Diskussion

3.1 Macrosicht: logistische Betrachtungsweise durch das Simulationsmodell

3.1.1 Grafische Darstellung von Simulationsläufen: Gantt Charts

Ein wichtiges Instrument, um die Resultate von Simulationsläufen grafisch darzustellen, sind die sog. *Gantt Charts*. Diese stellen im Wesentlichen nichts anderes dar als die herkömmliche Planungstafel, auf welcher in Produktionsbetrieben die zu verarbeitenden Aufträgen eines Produktionsplanes auf die verschiedenen Produktionslinien zeitlich eingeplant werden: je nach Auslastung oder beispielsweise Stillstand der Produktionslinien, werden dabei die einzelnen Aufträge von dem Planer ad hoc auf äquivalente, zur Verfügung stehenden Produktionslinien umgeteilt und dort eingeplant. Dabei muss stets beachtet werden, dass ein Produkt nicht auf allen Produktionslinien bzw. Maschinentypen verarbeitet werden kann oder darf.

Im Grunde genommen wird in Simulationsläufen eines Simulationsmodells nichts anderes gemacht: eine Vorgabe von Aufträgen (Produktionsplan) wird in das Modell geladen und durch dieses hindurchgeschleust. Dabei werden die einzelnen Aufträge basierend auf der Modellierung des vorhandenen Modells, auf freie, zur Verfügung stehenden Produktionslinien eingeplant. Diese eingeplanten Aufträge sind in den Gantt Charts abgebildet.

Bei einer reinen Simulation wird von dem Simulationsprogramm für die einzelnen Aufträge willkürlich freie, zur Verfügung stehende Produktionslinien ausgewählt, während bei einer Optimierung eines Produktionsplanes in verschiedenen, nacheinanderfolgenden Simulationsläufen eine optimale Konstellation eines vorgegebenen Produktionsplanes von errechnet wird (vgl. hierzu **Kapitel 2.1.3** sowie **Kapitel 2.1.2**).

Bei einer geringen Anzahl von Aufträgen und Produktionslinien ist das Einplanen der Aufträge von menschlicher Hand durchaus machbar; je grösser aber der Auftragshorizont wird und desto mehr es sich um eine komplexe Produktion mit mehreren Produktionslinien handelt, ist dies wegen der steigenden Vielzahl von Varianten und der komplexen Zusammenhänge von menschlicher Hand ohne Hilfsmittel nicht mehr möglich. Vor allem das Errechnen von optimalen Konstellation von einzuplanenden Aufträgen ist bei steigender Komplexität nahezu unmöglich.

Das Simulationsmodell stellt daher für die Planung von Aufträgen ein sinnvolles Hilfsmittel dar. Die Modellierung von qualitätstechnisch relevante Eigenschaften von Produkten sowie Bearbeitungsschritten ermöglicht es, empirisches, technisches und formales Wissen zu kombinieren das Wissen dadurch transparent zu machen und zu erweitern.⁶¹

In **Abb. 3.1** ist das Gantt Chart von einem Auftrag der *wässrig granulierten Lacktablette* abgebildet, anhand welcher in **Kapitel 2.1.4.3** die Funktionsweise der Unterebenen des Modells erläutert wurde.

Es handelt sich in diesem Beispiel um eine Auftragskampagne von 2 *Chargen*, welche in einem Simulationslauf durch das Modell in D_3GO^{TM} hindurchgeschleust worden ist. Das Gantt Chart ist dabei das Abbild eines Simulationslaufes; es wird dabei dargestellt, welche freie, zur Verfügung stehende Produktionslinie für den Auftrag ausgewählt wurden.

⁶¹ In Anlehnung an Englert96, S. 15

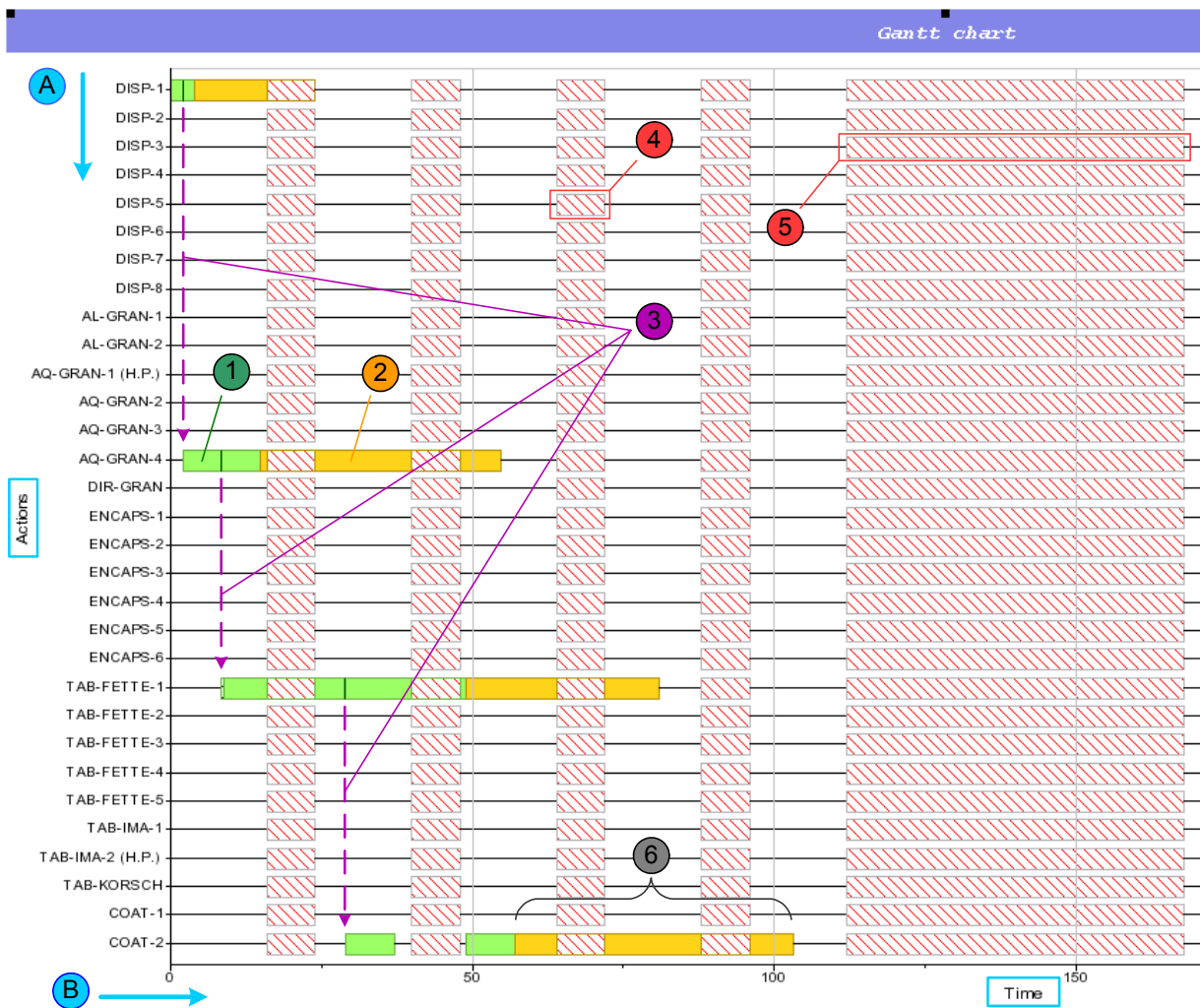


Abb. 3.1 Gantt Chart eines beliebigen Simulationslaufes von 2 Chargen Lacktablets in D_3GO^{TM}

Wie in **Kapitel 2.1.2** bereits erläutert wurde, werden in einem Simulationsmodell sämtliche Aktivitäten, Verarbeitungsschritte oder auch Produktionslinien als *Aktionen* modelliert. Dem entsprechend können im resultierenden Gantt Chart eines Simulationsmodells die modellierten Aktionen abgebildet und zusammen mit einer Zeitachse als Matrix dargestellt werden. Je nach Fragestellung kann so der zeitlicher Verlauf der entsprechenden Aktionen eines Simulationslaufes dargestellt werden.

Für die Darstellung im abgebildeten Gantt Chart (**Abb. 3.1**), wurde von den im Modell *modellierten Aktionen* die *Produktionslinien* selektiert (**Abb. 3.1**, A). Sie sind in der vertikalen Achse (Ordinate) entsprechend dem logistischen Ablauf von oben nach unten gruppiert abgebildet: zuoberst sind dementsprechend die Dispensingkabinen vom Beginn des Ablaufes dargestellt, gefolgt von den Granulierungsmaschinen, den Kapsulier- bzw. den verschiedenen

Typen der Tablettiermaschinen, sowie von den Lackiermaschinen am Ende.

Die *Zeitachse* in der horizontalen Achse (Abszisse) bezeichnet im Normalfall die Zeitspanne von Start- sowie Endpunkt des abgebildeten Simulationslaufes (**Abb. 3.1**, B) und wird entweder in der Einheit *Stunden* dargestellt.

Bei den Simulationsläufen mit den Produktionsmengen von einem Jahr, entspricht ein ganzes Jahr *8760 Stunden*; daher ist die Zeitskala in den Gantt Charts jeweils von *0 bis 9000 Stunden* eingeteilt.

In dieser Matrix aus Aktionen (Produktionslinien) und der Zeitachse werden nun die einzelnen Produktionschargen der Aufträge dargestellt, indem sie auf die zur Verfügung stehenden Produktionslinien eingeplant werden.

Die einzelnen Produktionschargen innerhalb einer Kampagne sind durch einzelne “Blöcke” gekennzeichnet. Die verschiedenen Farben der Kampagnen definieren die verschiedenen Produkte bzw. Aufträge.

Dabei wird zwischen den *Produktionszeiten* (**Abb. 3.1**, 1), welche in der Darstellung die einzelnen Chargen unterteilt und die jeweilige *Verarbeitungssdauer der Chargen* definiert, sowie den *Reinigungszeiten* (**Abb. 3.1**, 2) *nach der gesamten Kampagne* (d.h. nach dem Verarbeitungsende aller Produktionschargen der Auftragskampagne) unterschieden. Diese Zeiten sind zentral in einer Liste für die einzelnen Produkte definiert.

Des Weiteren ist in dem Gantt Chart deutlich die *Synchronisation* bzw. den *logistischen Ablauf einer Produktionscharge* durch die verschiedenen Verarbeitungsstufen zu erkennen (**Abb. 3.1**, 3): erst nachdem die Herstellung einer Charge in einer Verarbeitungsstufe beendet worden ist, kann die Verarbeitung in der nachfolgenden Stufe beginnen.

Die Zeiten, wenn die Kapazitäten der Produktionslinien nicht zur Verfügung stehen, werden in dem Gantt Chart *schraffiert* dargestellt. Diese Zeitfenster sind in der vorliegenden Solida-Produktion *vorhersehbare Unterbruchszeiten der Produktionslinien*.

Im vorliegenden Beispiel eines Produktionsbetriebes mit einem 5-tägigen Zweischicht-Modell (vgl. **Kapitel 2.1.1**) sind diese Zeiten an jedem Arbeitstag von 2200 bis 0600 Uhr (**Abb. 3.1**, 4), sowie von Freitag abend 2200 Uhr bis Montag morgen 0600 Uhr (**Abb. 3.1**, 5).

Eine Produktions- oder Reinigungszeit, welche über das Ende der zweiten Schicht (2200

Uhr) hinausgeht, wird unterbrochen⁶² und im Gantt Chart *in zwei Teilen* dargestellt (**Abb. 3.1, 6**); die Summe der Zeiten beider Teile entspricht dabei des gesamten Zeitbedarfs des entsprechenden Verarbeitungsschrittes bzw. Reinigungsschrittes.

⁶² Der Unterbruch ist zwingend notwendig, da zweischichtig produziert wird und in der dritten Schicht kein Personal zur Verfügung steht (vgl. hierzu **Kapitel 2.1.1**).

3.1.2 Simulationsläufe des Simulationsmodells

Das Modell wurde dazu genutzt um anhand zukünftiger, sinkender Jahresproduktionsvolumina, Kapazitätsanalysen des vorhandenen Maschinenparks durchzuführen. Dabei sollten Anhaltspunkte erarbeitet werden, wie Überkapazitäten vermieden werden können, und wieviele Produktionslinien bei den sinkenden Produktionsvolumina für eine gleichmässige Auslastung während eines Produktionsjahres sinnvollerweise benötigt werden.

Dazu wurden zuerst die Jahresproduktionspläne nach der Durchlaufzeit optimiert und mit diesen dann verschiedene Simulationsläufe gemacht, wobei die Anzahl der Produktionsanlagen stufenweise reduziert wurde. Basierend auf dem sinkenden Produktionsvolumina sollten diese Simulationsläufe Anhaltspunkte dafür geben, wie gross die minimale Anzahl an Produktionsanlagen in den verschiedenen Verarbeitungsstufen sein kann, um alle Aufträge in einem Jahr immer noch effizient genug produzieren zu können.

Die Ergebnisse der Simulationsläufe der einzelnen Jahresproduktionspläne werden in jeweils zwei Gantt Charts dargestellt um so die Unterschiede grafisch darstellen zu können:

- Auf dem ersten Gantt Chart wird jeweils die Auslastung des gesamten Maschinenparks dargestellt. Dabei wurde der zuerst nach der Durchlaufzeit optimierte Produktionsplan ins Simulationsmodell eingespeist und ein Simulationslauf gemacht.

In diesem Gantt Chart ist unter anderem ersichtlich, dass die Produktionsvolumina mit dem gesamten Maschinenpark in *weniger als einem Jahr* produziert werden können (mit einer Linie und einem roten Pfeil dargestellt).

- Im zweiten Gantt Chart ist dann die Auslastung des reduzierten Maschinenparks dargestellt. Dabei wurde im Simulationsmodell in verschiedenen Simulationsläufen die Anzahl an Produktionsanlagen reduziert und zwar soweit, bis die Produktionsmenge noch innerhalb eines Jahres gleichmässig produziert werden konnte.

Man kann in diesem Gantt Chart dann erkennen, dass auch bei einer reduzierten Anzahl an Produktionsanlagen (im Gantt Chart rot umrahmt) das Produktionsvolumen immer noch *innerhalb eines Jahres* produziert werden kann (mit einer Linie und einem rotem Pfeil dargestellt).

Die vier Jahresproduktionsplänen, mit welchen die verschiedenen Simulationsläufe durch-

geführt werden, weisen die untenstehende - abnehmenden - Produktionsvolumina auf:

Tab. 3.1 Produktionsvolumina der vier Jahresproduktionspläne für die Simulationsläufe

Jahr	Anzahl Kampagnen (Aufträge)	Anzahl Chargen
Jahr 1	145	1153
Jahr 2	114	868
Jahr 3	89	766
Jahr 4	72	702

Dabei entspricht die Anzahl der zu produzierenden Kampagnen im Simulationsmodell der Anzahl zu produzierender Aufträge. Die Anzahl Chargen definiert die produzierten Batches innerhalb dieser Kampagnen.

Die Produktionsvolumina der Produktionspläne setzen sich - wie bereits erwähnt - aus diversen Formulierungen von produzierten Produkten zusammen (vgl. dazu **Kapitel 2.1.5**):

Tab. 3.2 Berücksichtigte Endprodukte in den Produktionsplänen für die Simulationsläufe

Endprodukte für die Simulationsläufe
16 Tabletten-Formulierungen
18 Lacktabletten-Formulierungen
7 Kapsel-Formulierungen
3 Granulats-Formulierungen (nicht weiterverarbeitetes Granulat)

Jede dieser Formulierungen, welche im Endeffekt ein eigenes Endprodukt darstellt, wird innerhalb von Kampagnen zusammengefasst und Chargenweise produziert.

Die einzelnen Kampagnen weisen in den Simulationsläufen unterschiedliche Farben auf, damit so die produzierten Produkte einfach unterschieden werden können.

3.1.2.1 Simulationsläufe mit optimiertem Produktionsplan für Jahr 1

1) Simulationslauf mit komplettem Maschinenpark Jahr 1:

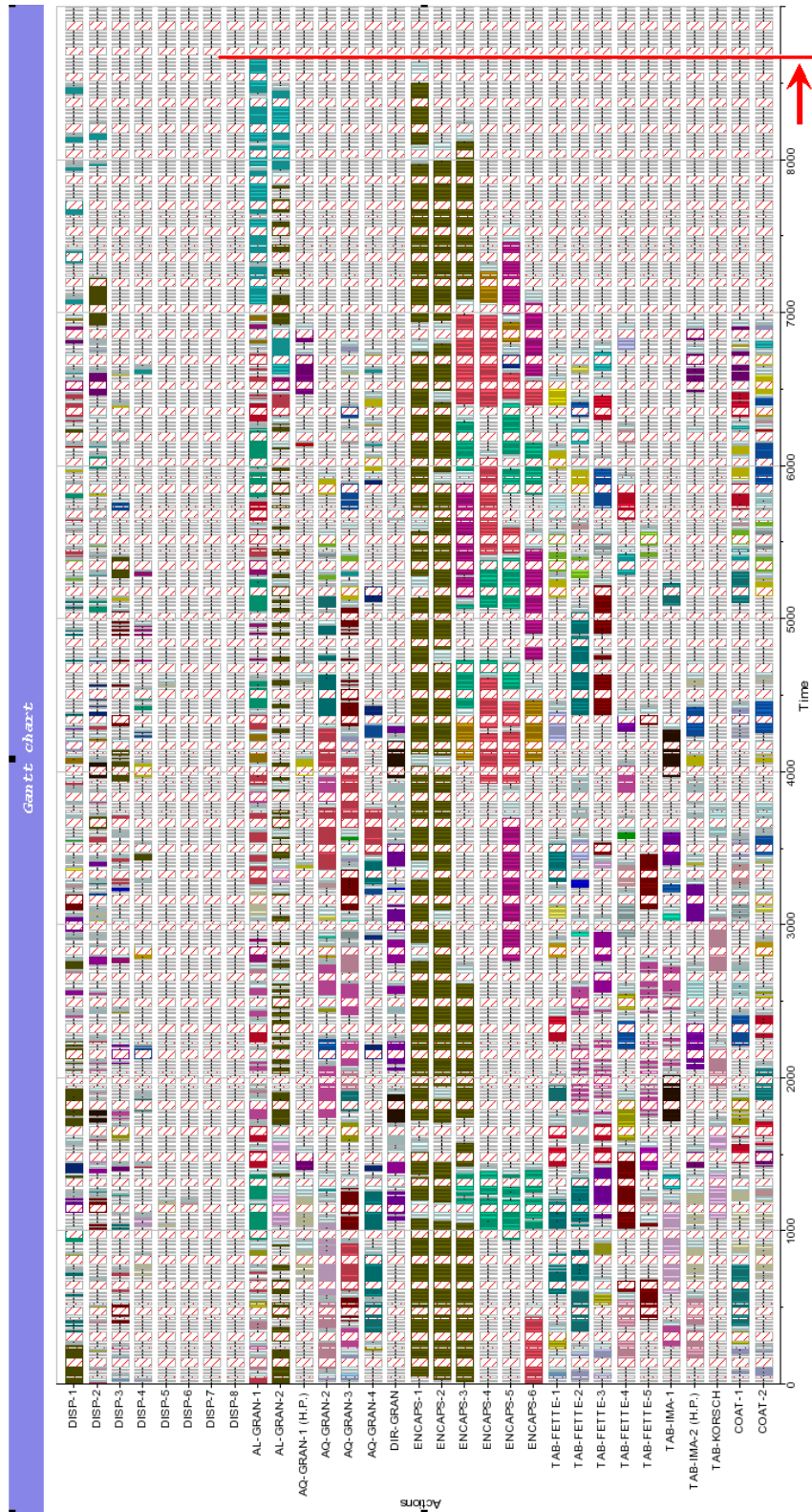


Abb. 3.2 Gantt Chart Produktionsplan Jahr 1: kompletter Maschinenpark

2) Simulationslauf mit reduziertem Maschinenpark Jahr 1:

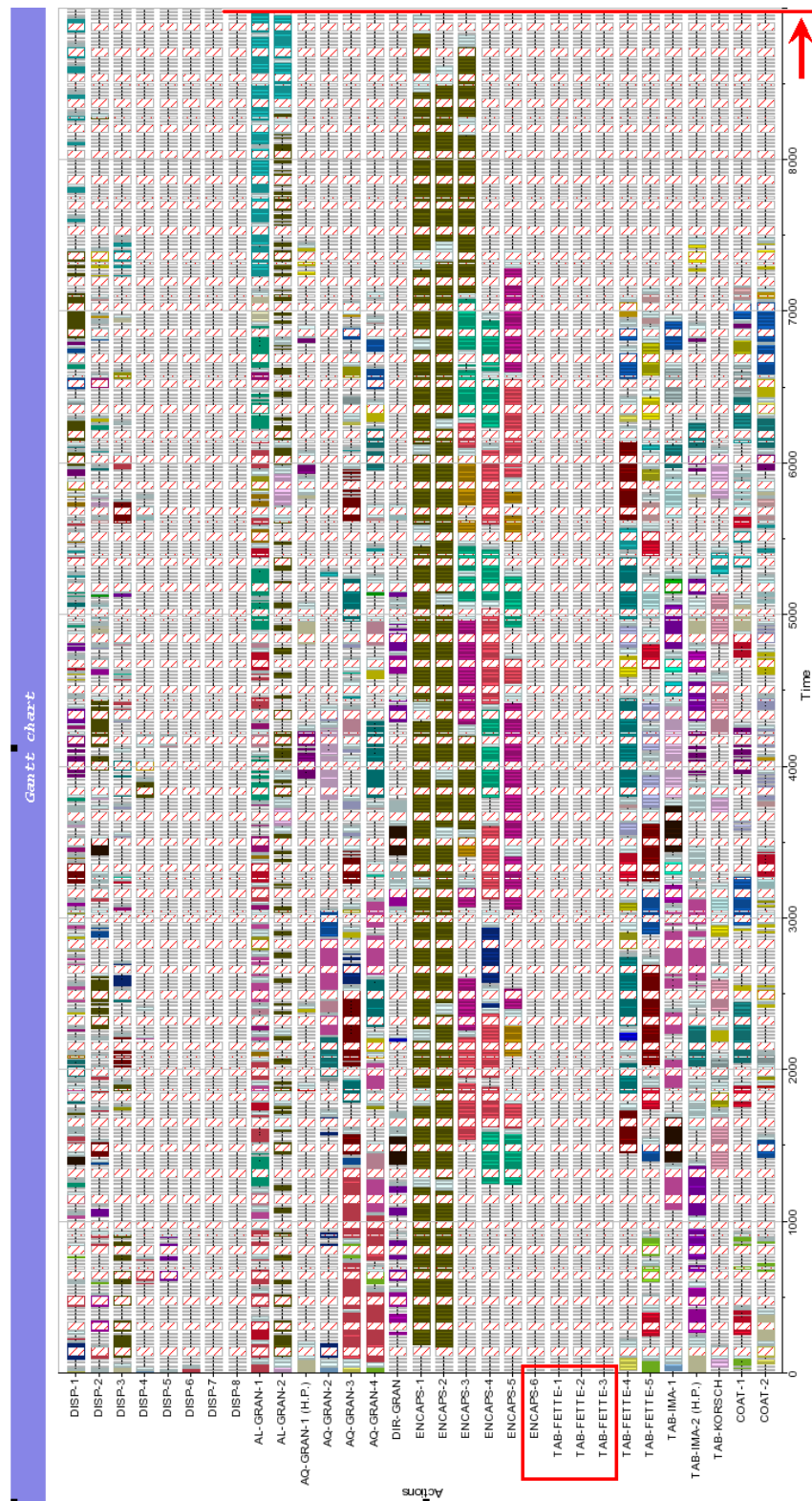


Abb. 3.3 Gantt Chart Produktionsplan Jahr 1: bestmöglich reduzierter Maschinenpark

3.1.2.2 Simulationsläufe mit optimiertem Produktionsplan für Jahr 2

1) Simulationslauf mit komplettem Maschinenpark Jahr 2:

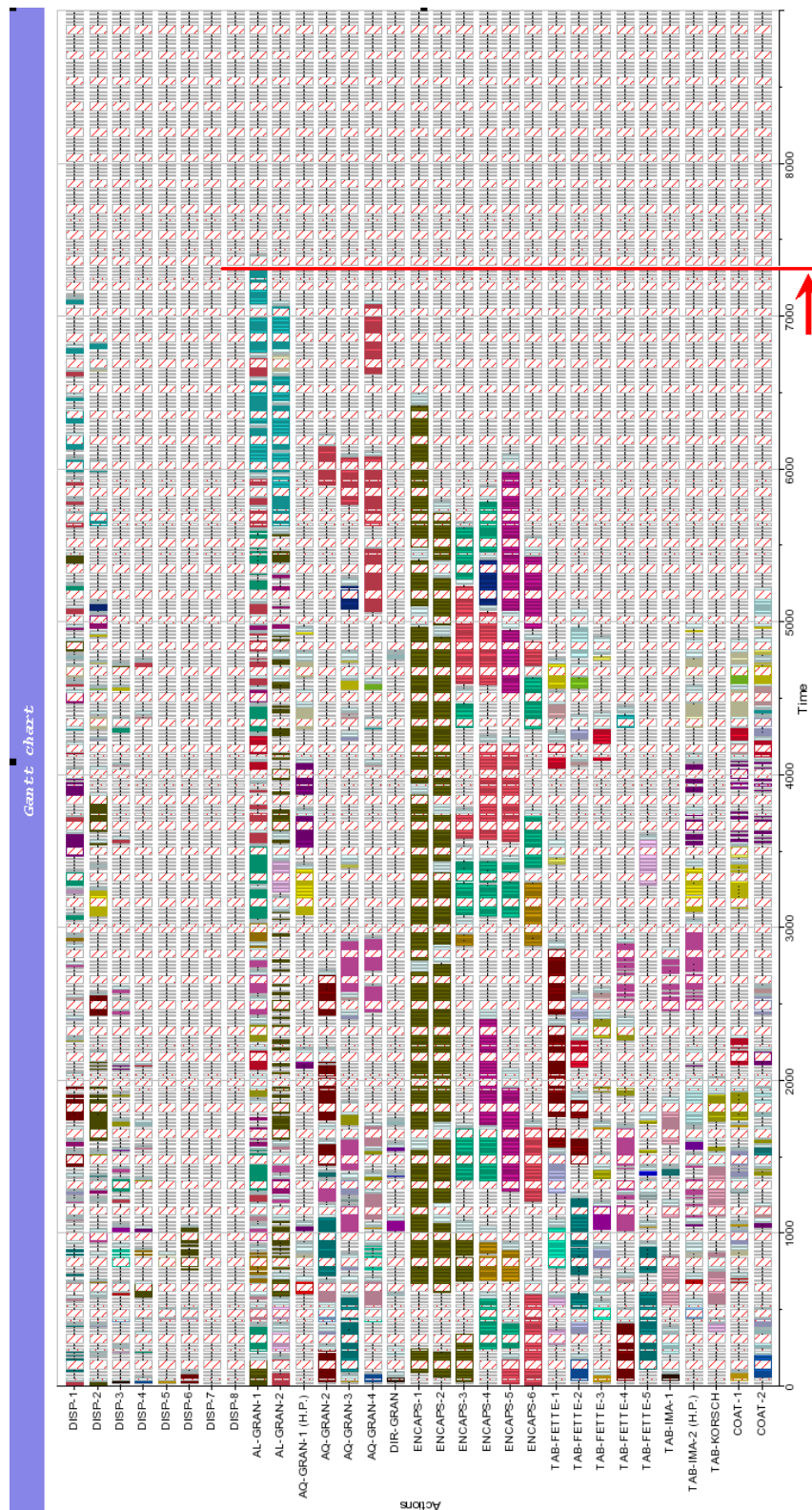


Abb. 3.4 Gantt Chart Produktionsplan Jahr 2: kompletter Maschinenpark

2) Simulationslauf mit reduziertem Maschinenpark Jahr 2:

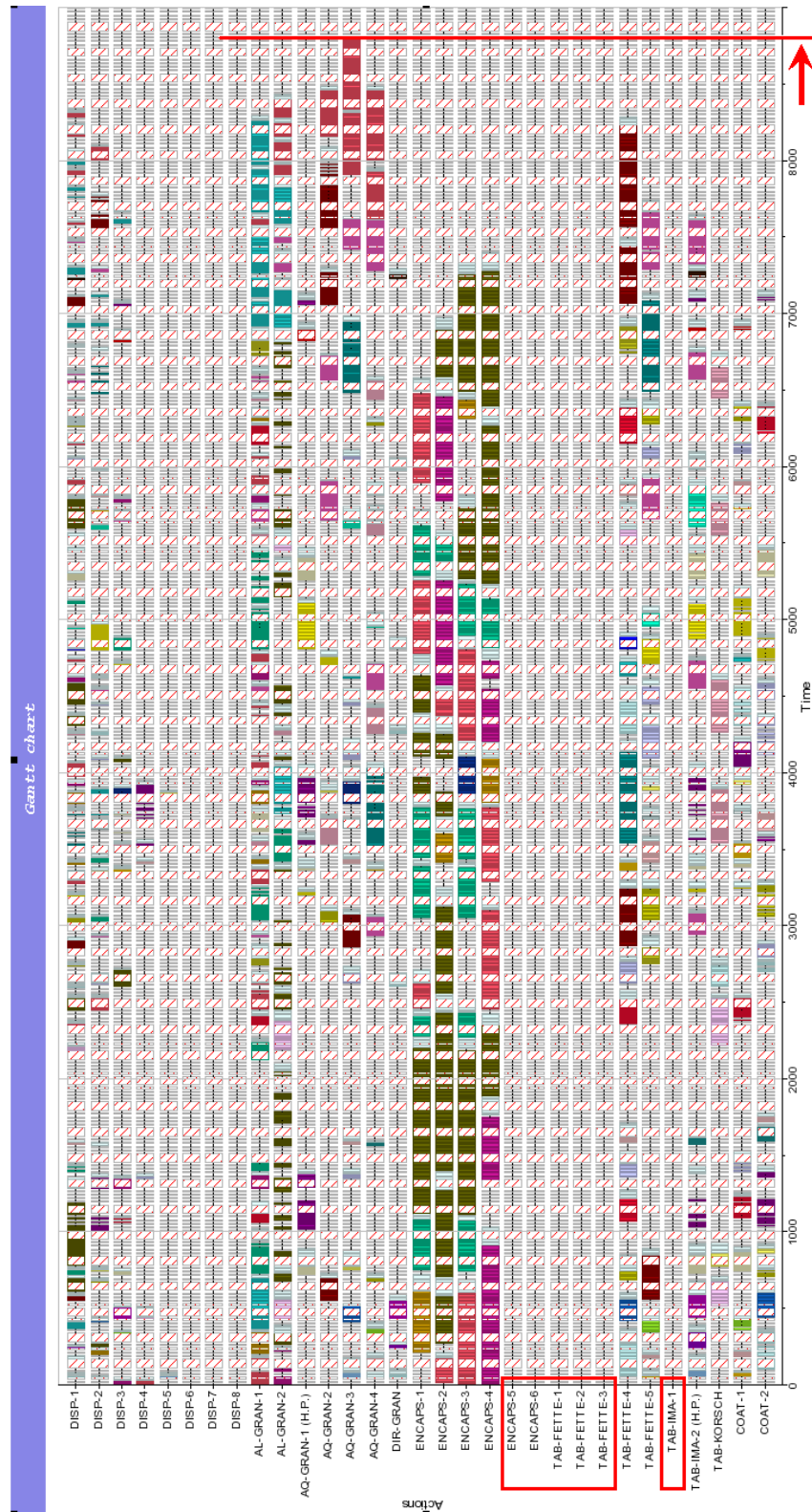


Abb. 3.5 Gantt Chart Produktionsplan Jahr 2: bestmöglich reduzierter Maschinenpark

3.1.2.3 Simulationsläufe mit optimiertem Produktionsplan für Jahr 3

1) Simulationslauf mit komplettem Maschinenpark Jahr 3:

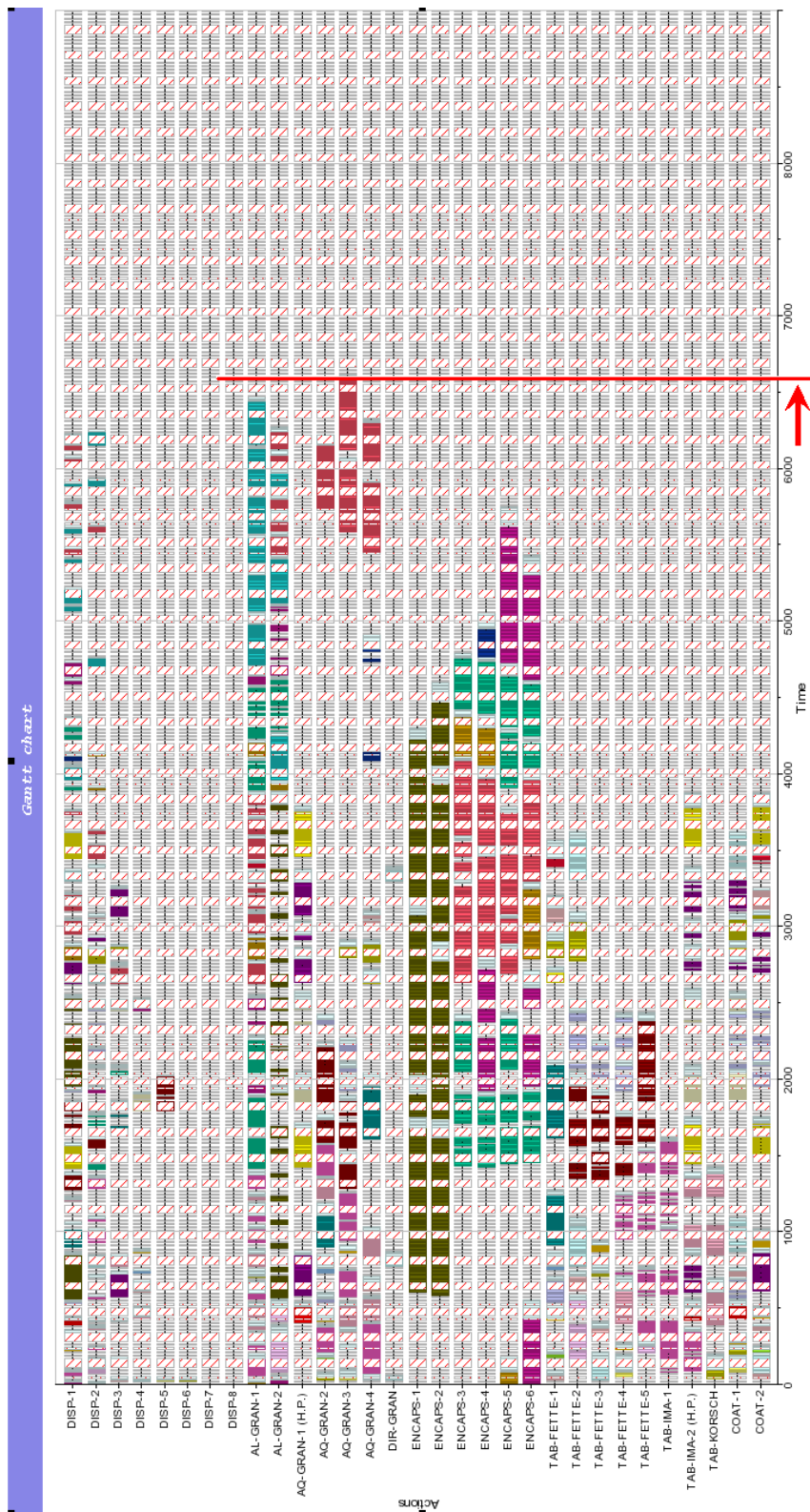


Abb. 3.6 Gantt Chart Produktionsplan Jahr 3: kompletter Maschinenpark

2) Simulationslauf mit reduziertem Maschinenpark Jahr 3:

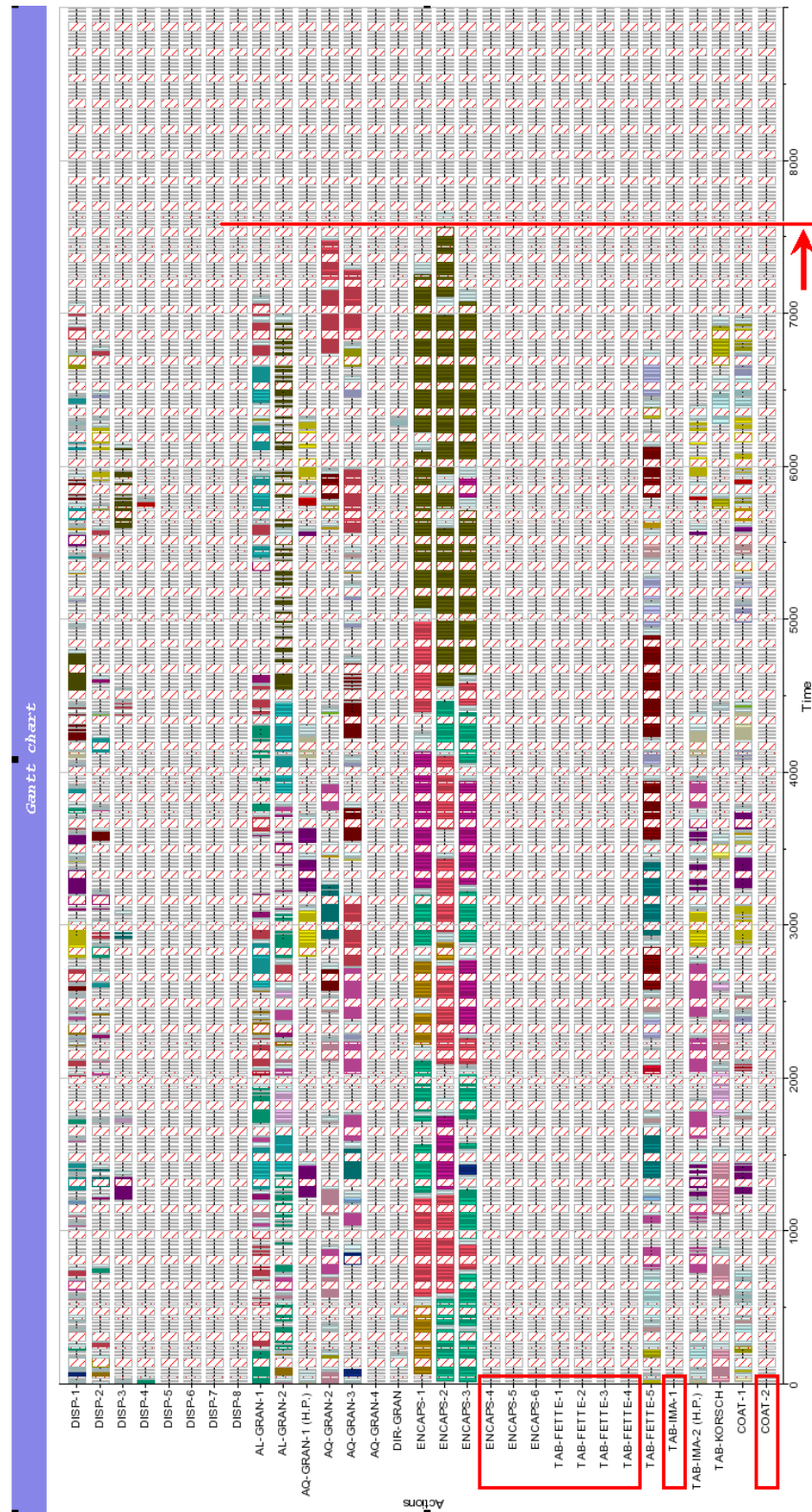


Abb. 3.7 Gantt Chart Produktionsplan Jahr 3: bestmöglich reduzierter Maschinenpark

3.1.2.4 Simulationsläufe mit optimiertem Produktionsplan für Jahr 4

1) Simulationslauf mit komplettem Maschinenpark Jahr 4:

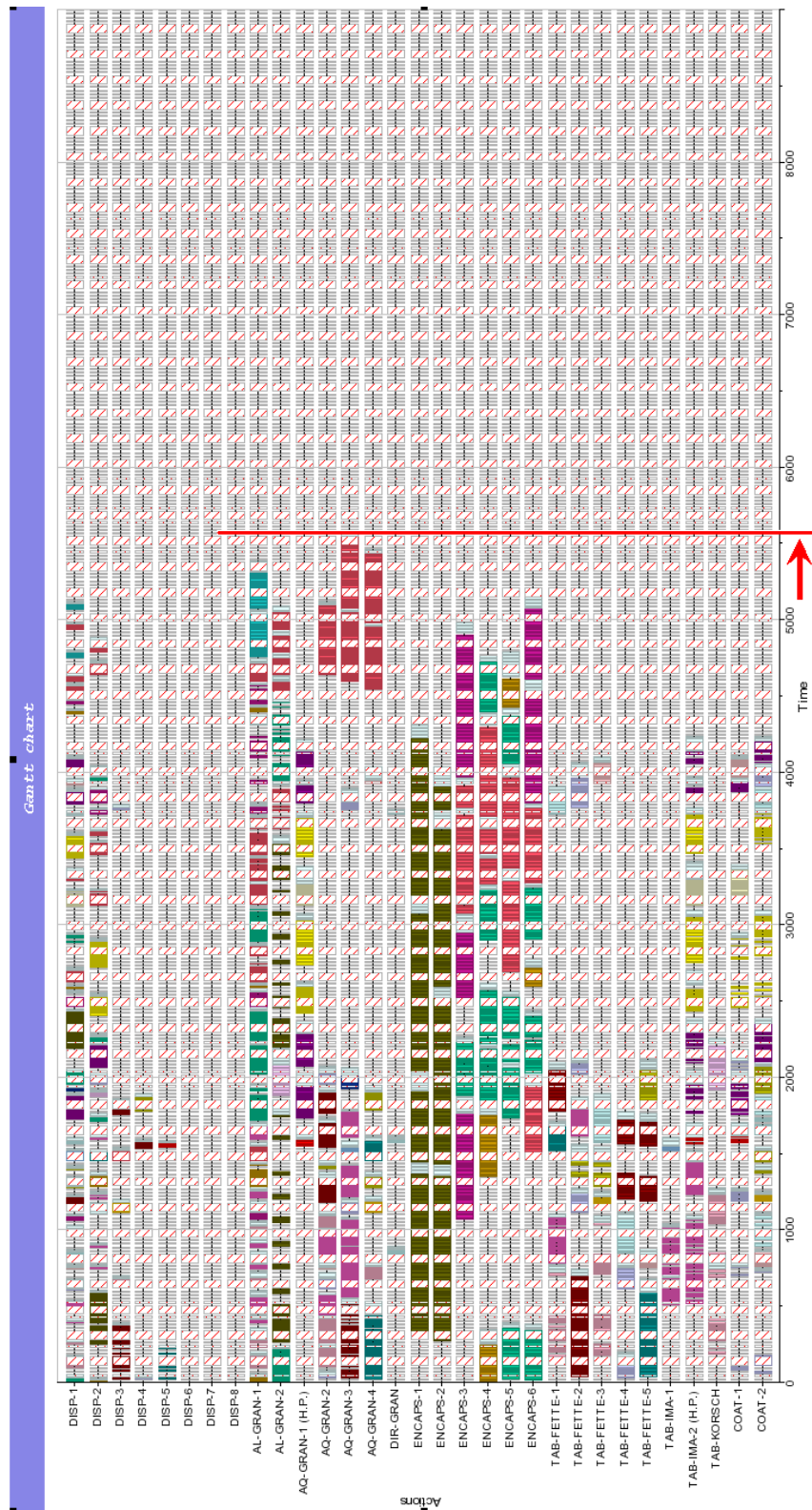


Abb. 3.8 Gantt Chart Produktionsplan Jahr 4: kompletter Maschinenpark

2) Simulationslauf mit reduziertem Maschinenpark Jahr 4:

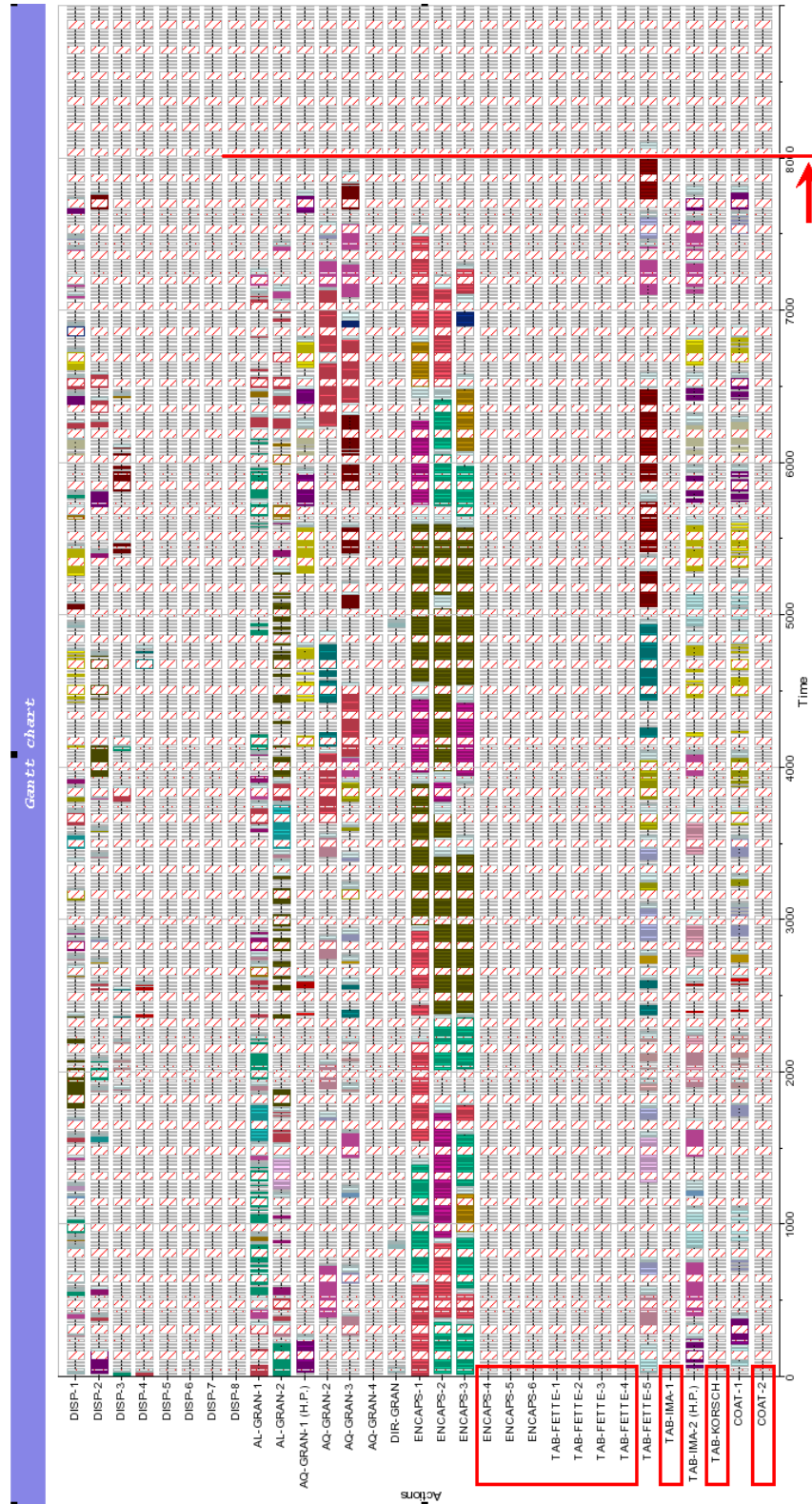


Abb. 3.9 Gantt Chart Produktionsplan Jahr 4: bestmöglich reduzierter Maschinenpark

3.1.2.5 Zusammenfassung der Erkenntnisse

Jahr 1:

Bei den Simulationsläufen mit dem optimiertem Produktionsplan von *Jahr 1* ist in den Gantt Charts ersichtlich, dass das Produktionsvolumen bei dem Einsatz des kompletten, nicht reduzierten Maschinenparks, bereits nach ca. 7500 bis 8000 Stunden verarbeitet werden kann (in **Abb. 3.2** mit rotem Pfeil dargestellt) und dass vor allem die Tablettier- und Kapsulieranlagen bereits vorher nichts mehr zu verarbeiten haben und den Rest des Jahres stillstehen.

Falls der Maschinenpark um 3 Tablettiermaschinen des Typs “FETTE” (TAB-FETTE-1, TAB-FETTE-2, TAB-FETTE-3) und eine Kapsuliermaschine (ENCAPS-1) reduziert wird (in **Abb. 3.3** rot umrahmt), kann man im Gantt Chart des durchgeführten Simulationslaufes erkennen, dass das gesamte Produktionsvolumen immer noch gleichmässig innerhalb des Jahres produziert werden kann (in **Abb. 3.3** mit rotem Pfeil dargestellt).

Jahr 2:

Bei den Simulationsläufen von *Jahr 2* ist ersichtlich, dass die Verarbeitung der gesamten Produktionsmenge mit der Nutzung des kompletten Maschinenparks bereits nach ca. 6500 bis 7000 Stunden abgeschlossen ist (in **Abb. 3.4** mit rotem Pfeil dargestellt).

Nach einer Reduktion des Maschinenparks (in **Abb. 3.5** rot umrahmt) von 3 Tablettiermaschinen des Typs “FETTE” (TAB-FETTE-1, TAB-FETTE-2, TAB-FETTE-3), einer Tablettiermaschine des Typs “IMA” (TAB-IMA-1), sowie zwei Kapsuliermaschinen (ENCAPS-1, ENCAPS-2), kann das Produktionsvolumen immer noch gleichmässig innerhalb des Jahres produziert werden (in **Abb. 3.5** mit rotem Pfeil dargestellt).

Jahr 3:

Bei den Simulationsläufen der Produktion von *Jahr 3* sieht man, dass mit dem kompletten Maschinenpark für die Verarbeitung der gesamten Produktionsmenge nur ca. 5500 bis 6500 Stunden benötigt werden und der Rest unnötige Stillstandszeiten sind (in **Abb. 3.6** mit rotem Pfeil dargestellt).

Man kann bei dem Produktionsplan von Jahr 3 den Maschinenpark bereits um 4 Tablettiermaschinen des Typs “FETTE” (TAB-FETTE-1, TAB-FETTE-2, TAB-FETTE-3, TAB-FETTE-4), eine Tablettiermaschine des Typs “IMA” (TAB-IMA-1), um drei Kapsuliermaschinen (ENCAPS-1, ENCAPS-2, ENCAPS-3) sowie um eine Lackiermaschine (COAT-1) reduzieren (in **Abb. 3.7** rot umrahmt) und die Produktionsmenge kann immer noch innerhalb eines Jahres

hergestellt werden (in **Abb. 3.7** mit rotem Pfeil dargestellt).

Jahr 4:

Bei den Produktionsmengen von *Jahr 4* sieht es schon etwas dramatischer aus: bei einem Einsatz des gesamten Maschinenparks wäre die Produktionsmenge dieses Jahres bereits in ca. 5000 Stunden hergestellt (in **Abb. 3.8** mit rotem Pfeil dargestellt). Der Rest des Jahres wären diverse Produktionslinien unproduktiv und würden stillstehen.

Wenn bei diesem Produktionsvolumen nun der Maschinenpark um 4 Tablettiermaschinen des Typs “FETTE” (TAB-FETTE-1, TAB-FETTE-2, TAB-FETTE-3, TAB-FETTE-4), eine Tablettiermaschine des Typs “IMA” (TAB-IMA-1), eine Tablettiermaschine des Typs “KORSCH” (TAB-KORSCH), um drei Kapsuliermaschinen (ENCAPS-1, ENCAPS-2, ENCAPS-3) sowie um eine Lackiermaschine (COAT-1) reduziert wird (in **Abb. 3.9** rot umrahmt), kann das Jahr hindurch gleichmässig ohne unnötige Stillstandszeiten produziert werden (in **Abb. 3.9** mit rotem Pfeil dargestellt).

Wie man damit anhand der Gantt Charts der verschiedenen Simulationsläufen erkennen kann, kann man die zukünftigen, sinkenden Produktionspläne hinsichtlich ihrer Durchlaufzeit so optimieren, dass in den Verarbeitungsstufen Tablettierung, Kapsulierung und Lackierung (**Abb. 2.2**, Herstellungs-/ Verarbeitungsstufen 3 und 4) theoretisch einige Produktionsanlagen eingespart werden können, ohne dass man bei der Produktion mit Kapazitätseinbussen rechnen müsste.

Die geplanten Produktionsvolumina könnten so theoretisch preisgünstiger (mit weniger Produktionsanlagen) innerhalb eines Produktionsjahres⁶³ produziert werden.

Kapazitätsoptimierung auf Kosten der Flexibilität

Dabei ist allerdings zu erwähnen, dass man für eine solche Optimierung einer Jahresproduktion bereits zu Beginn des Jahres den kompletten Jahresproduktionsplan zur Verfügung gestellt bekommen müsste, was in der Realität oftmals nicht möglich ist. Von einer pharmazeutischen Produktion wird verlangt, äusserst kurzfristig auf Bedarfsschwankungen reagieren zu können.

Um solche kurzfristigen Schwankungen abfangen zu können, bedarf es aber einer flexiblen, dynamischen Planung.

⁶³ Wie bereits erwähnt entspricht ein Produktionsjahr bei einem 5-tägigen Zweischichtmodell 8760 Arbeitsstunden.

Dabei ist allerdings ferner zu beachten, dass man bei einem optimierten Jahresproduktionsplan theoretisch dessen Sequenzen der Auftragsabarbeitung nicht mehr umstellen darf, da dies wiederum Konsequenzen auf die übrigen eingeplanten Auftragskampagnen hätte. Ein optimaler Produktionsplan ist nur dann gewährleistet, wenn er nachträglich nicht mehr angepasst wird.

Des weiteren ist es aufgrund der Haltbarkeit von Produkten und Wirkstoffen oftmals nicht möglich, diese quasi vorzeitig "auf Vorrat" zu produzieren. Eine gewisse Flexibilität und "Leerräume" in einem Produktionsplan sind notwendig, um eine kundenorientierte Produktion gewährleisten zu können.

Man kann erkennen, dass man sich bei einer solchen Optimierung der Kapazitäten und Produktionsanlagen eine einschneidenden Einbusse der Flexibilität bewusst sein muss.

In **Abb. 3.10** sind die benötigten bzw. eliminierbaren Produktionsanlagen der Kapsulierung, Tablettierung und Lackierung für die zukünftigen optimierten Produktionspläne der Jahre 1 bis 4 nochmals zusammengefasst.

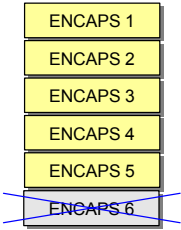
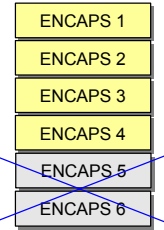
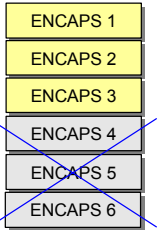
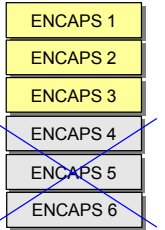
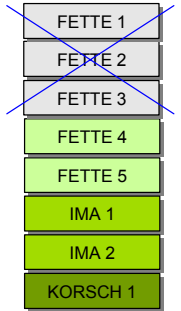
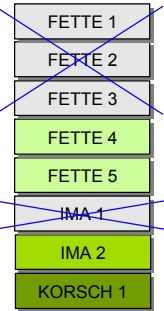
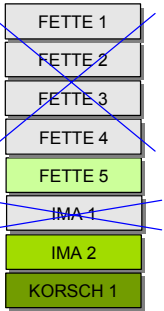
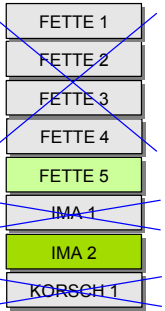


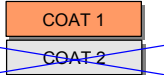
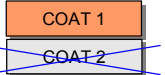
Produktionspläne	Jahr 1	Jahr 2	Jahr 3	Jahr 4
benötigte Kapsuliermaschinen				
benötigte Tablettiermaschinen				
benötigte Lackiermaschinen				

Abb. 3.10 Zusammenfassung der Resultate aus der Untersuchung der Simulationsläufe (logistische Betrachtung): eliminierbare Produktionsanlagen bei gleichmässiger Auslastung über das Jahr

3.2 Microsicht: Qualitätsbetrachtung durch die multivariate Datenanalyse

3.2.1 Objekt- und Variablenselektion durch die Hauptkomponentenanalyse



Da im vorliegenden Fall die Datenuntersuchung der Qualitätsattribute einer *Variablenreduktion auf die relevantesten Qualitätsattribute* und deren anschliessende

Untersuchung im Bezug auf die *gegenseitigen Zusammenhänge* dienen soll, waren bei der Analyse und Interpretation der durchgeführten PCA's die Plots der *Scores und Loadings* (**Abb. 3.11**, obere beiden Plots) von Bedeutung.

Anhand dieser beiden Plots konnten Ausreisser bei den Objekten, sowie weniger relevante und redundante Variablen ohne zusätzlichem Informationsgehalt, strukturiert aussortiert werden. Dadurch konnte die Aussagekraft der multivariaten Datenbasis erhöht und die Vielzahl der Variablen signifikant reduziert werden.

Es wurde dabei bei der Untersuchung auf folgende Aspekte geachtet:

- Im **Scores-Plot** ist die Verteilung der Objekte der zugrundeliegenden Datenbasis auf zwei selektierten Hauptkomponenten (PCx, Principle Component) ersichtlich, wobei x die Ordnungszahl der Hauptkomponente definiert. Dabei sind die beiden ersten Hauptkomponenten, welche die grösste Varianz erklären (d.h. PC1 und PC2), für die Untersuchungen die massgebendsten.

Es bilden sich bei den Scores oft Gruppen, wodurch potenzielle Ausreisser der Datenmenge erkennbar werden. Solche Ausreisser müssen je nach dem aus der Datenbasis entfernt werden, um das Resultat der Analyse nicht unnötig zu verfälschen oder in eine ungewollte Richtung der Interpretation zu lenken. Dies wird auch als **Objektselektion** bezeichnet.

- Im **Loadings-Plot** sind die Variablen der angezeigten Hauptkomponente (PCx) dargestellt. Sie sind der Reihe nach aufgelistet und mit der jeweiligen Zahl numeriert, welche auf der x-Achse der PCx dargestellt ist.⁶⁴

⁶⁴ Die Nummern entsprechen der blau hinterlegten Numerierung aus **Abb. 2.14**.

Dabei bezeichnet die unterschiedliche Länge der Balken den Anteil, welche die entsprechenden Variablen an der erklärten Varianz hat und somit deren Relevanz bzw. Wichtigkeit auf der jeweiligen Hauptkomponente. Für die Betrachtung der Wichtigkeit der Variablen ist nur der Betrag der Loadings massgeblich; ob positiv oder negativ gibt nur die Korrelationsrichtung untereinander an.

Mit dem Loadings-Plot kann somit dargestellt werden, durch welche Variablen die verschiedenen Hauptkomponenten massgeblich definiert sind. Diese relevantesten Variablen beschreiben im Endeffekt dann auch diejenigen Objekte, welche auf den Hauptkomponenten liegen.

Weniger relevante Variablen können so anhand der geringeren Balkenlänge erkannt werden und für weitere Analysen aussortiert werden; man bezeichnet dies auch als **Variablenselektion**. Solche eliminierbare Variablen werden in den folgenden Abbildungen der Loadings-Plots orange gekennzeichnet.

- Eine *positive Korrelation* von Variablen ist durch *gleichgerichtete* Balken erkennbar, während *gegenseitig gerichtete* Balken eine *negative Korrelation* zueinander aufzeigen.

Bei der Hauptkomponentenanalyse ist es wichtig, dass betragsmässig unterschiedliche Werte der verschiedenen Parameter “zu gleichen Gewichten” in die Analyse miteinfließen. Die Werte der Variablen wurden in *The Unscrambler*® daher standardisiert.⁶⁵

3.2.1.1 Grafische Darstellung von Hauptkomponentenanalysen

Die grafische Darstellung der Resultate einer multivariaten Datenanalyse ist hinsichtlich der diversen Beurteilungsmöglichkeiten der Datenmenge von grosser Wichtigkeit. So gliedern sich in *The Unscrambler*® die Resultate einer Hauptkomponentenanalyse (PCA) in vier Einzelgrafiken, welche je nach Fragestellung separat oder zusammenhängend beurteilt werden können.

Die Hauptkomponentenanalyse hilft u.a. bei der Beantwortung der folgenden Fragen:

⁶⁵ Die Standardisierung von Daten bei der multivariaten Datenanalyse ist vor allem bei sensorischen Daten wichtig, welche von unterschiedlichen Messverfahren kommen: ein Messwert beispielsweise von **0.5%** wird durch die Standardisierung gleichbedeutend behandelt wie ein Zeitwert von beispielsweise **1300** Sekunden. Ohne Standardisierung würden auf der ersten Hauptkomponente immer diejenigen Variablen mit den grössten Werten und somit der grössten Varianz liegen.

- 1) Welche Qualitätsattribute (=Variablen) definieren die entsprechenden Hauptkomponenten und sind dabei am relevantesten? Und wie korrelieren sie zueinander?
- 2) Welche der untersuchten Produktionschargen (=Objekte) liegen auf den jeweiligen Hauptkomponenten (und werden damit durch deren Qualitätsparameter beschrieben)?

The Unscrambler® gibt die Resultate einer PCA in untenstehender Grafik aus:

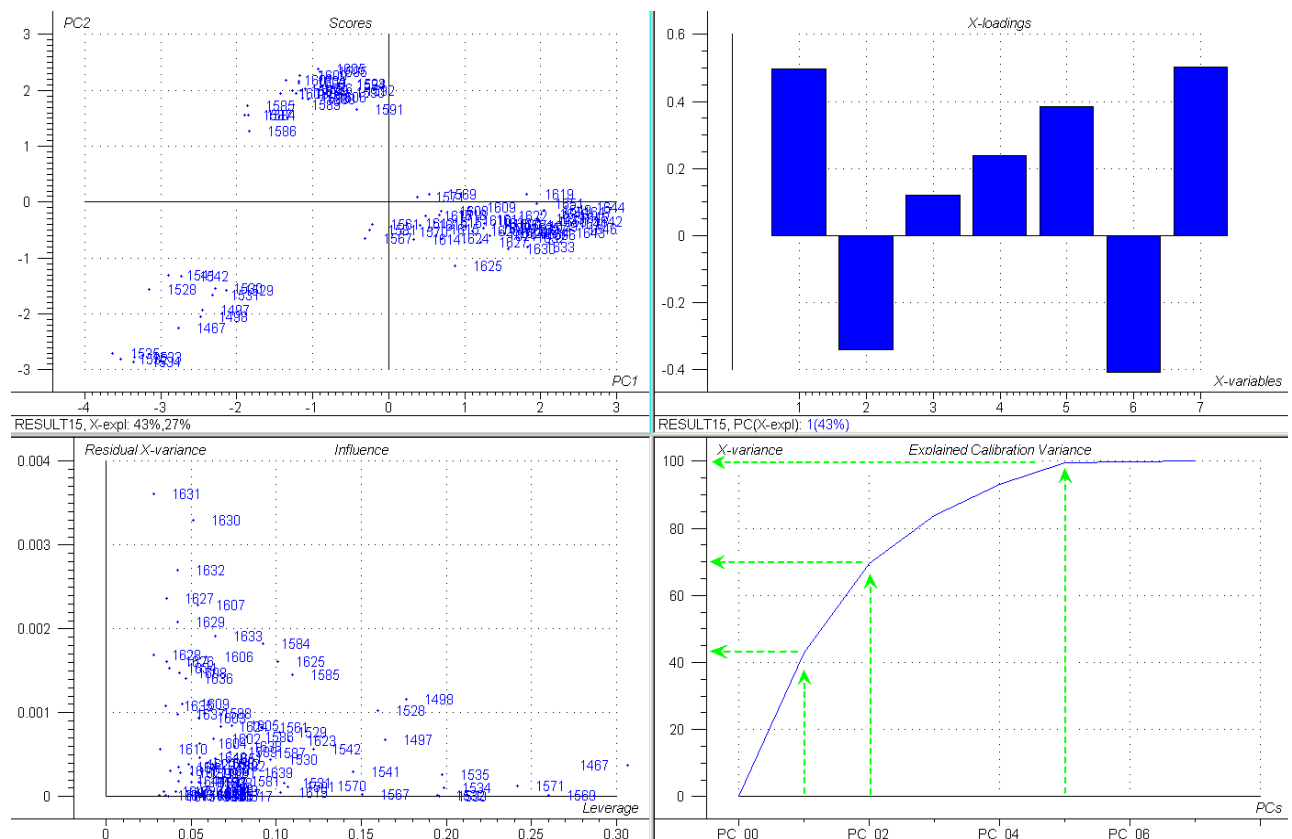


Abb. 3.11 Grafische Darstellung einer beliebigen PCA in *The Unscrambler®*

Die Resultate sind in vier Teilplots gegliedert: die *Scores* (oben links), die *Loadings* (oben rechts) sowie der Darstellung der *Influence* (unten links) und der *Variance* (unten rechts).

- Die *Scores* definieren die Projektionen bzw. Koordinatenwerte der Objekte auf die neuen Hauptachsen: Welche Objekte liegen auf den verschiedenen Hauptkomponenten und werden durch diese beschrieben?

Die *Scores* geben den Anteil der zugehörigen Hauptkomponente für die einzelnen Objekte wieder. Sie werden auch als "Gewichte" bezeichnet; ein hoher positiver Score

bedeutet einen überdurchschnittlichen Anteil an dieser Hauptkomponente, während ein grosser negativer Score einen unterdurchschnittlichen Anteil bedeutet.

Des Weiteren kann man in diesem Plot erkennen, ob die Objekte *Gruppen* bilden. Im vorliegenden Beispiel in **Abb. 3.11** sind eindeutig drei Gruppen erkennbar: zwei im linken, negativen Bereich der ersten Hauptkomponente, sowie eine im positiven Teil.

- Die *Loadings* geben die Zahlenwerte des Datensatzes bzw. der Variablen im neuen Koordinatensystem wieder: Welche Variablen bestimmen die Hauptkomponenten und wie sind die Variablen miteinander korreliert?

Mit Hilfe der Loadings der einzelnen Variablen lässt sich also deuten, was die Hauptkomponenten bedeuten und durch welche Variablen sie bestimmt werden.

- Die *Influence* bzw. *Residual Variance* zeigt das Mass der Wichtigkeit eines Objektes für das Modell der Hauptkomponentenanalyse: je grösser dieses Residual Variance eines Objektes ist, desto schlechter wird dieses Objekt durch die neuen Koordinaten beschrieben.
- Die *Explained Variance* stellt das Verhältnis zwischen dem Prozentsatz der beschriebenen Datenmenge (bzw. der erklärten Varianz) und der dazu benötigten Anzahl Hauptkomponenten dar - sie steigt immer mit zunehmender Anzahl an Hauptkomponenten.⁶⁶

Im Beispiel in **Abb. 3.11** beschreibt die erste Hauptkomponente PC_01 allein ca. 43% der Varianz der Daten. Zusammen mit der zweiten Hauptkomponente PC_02 sind bereits rund 70% der Varianz erklärt. In diesem Beispiel bedarf es somit 5 Hauptkomponenten, um die gesamte Varianz der Daten vollständig zu erklären.⁶⁷

Rechnet man mit genausovielen Hauptkomponenten wie Variablen vorhanden sind, so werden sämtliche Informationen der Originaldatenmenge zu 100% wiedergegeben. Üblicherweise reduziert man die Zahl der Hauptkomponenten auf die ersten wichtigen: dadurch lassen sich auch wichtige von unwichtigen Informationen einfach trennen.

⁶⁶ Vgl. dazu auch Kessler I, S. 32

⁶⁷ Zur besseren Illustration ist der Anteil der Hauptkomponenten an der erklärten Varianz in **Abb. 3.11** mit grünen Pfeilen dargestellt.

3.2.1.2 PCA sämtlicher Qualitätsattribute

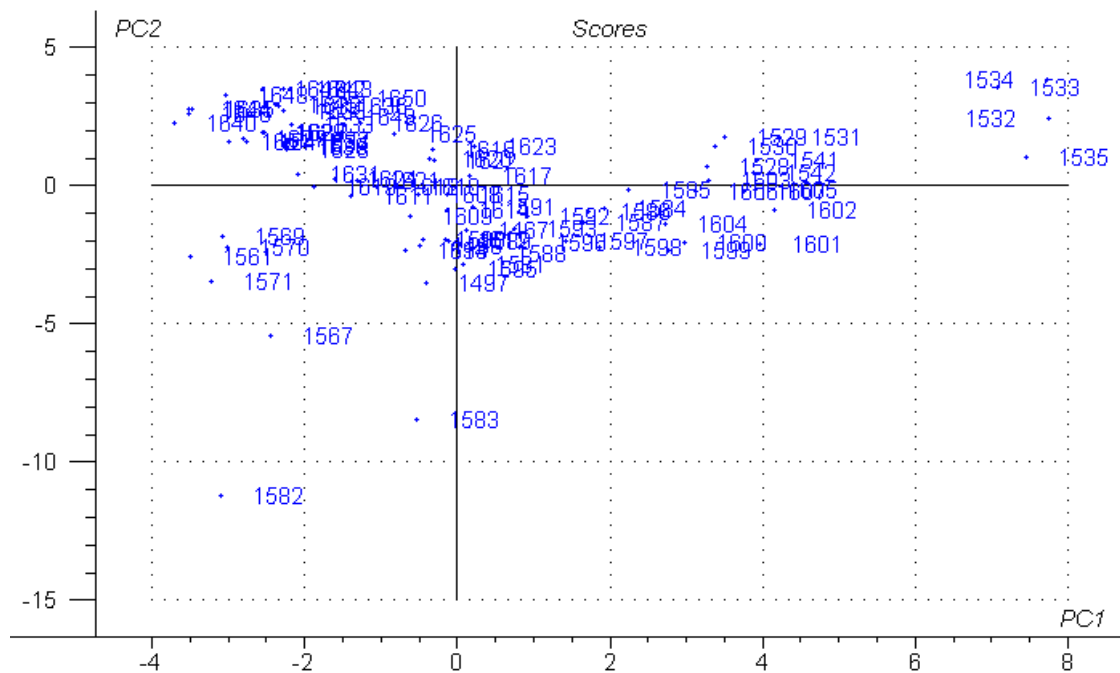


Abb. 3.12 Scores-Plot von PC1 und PC2 der PCA sämtlicher Qualitätsattribute

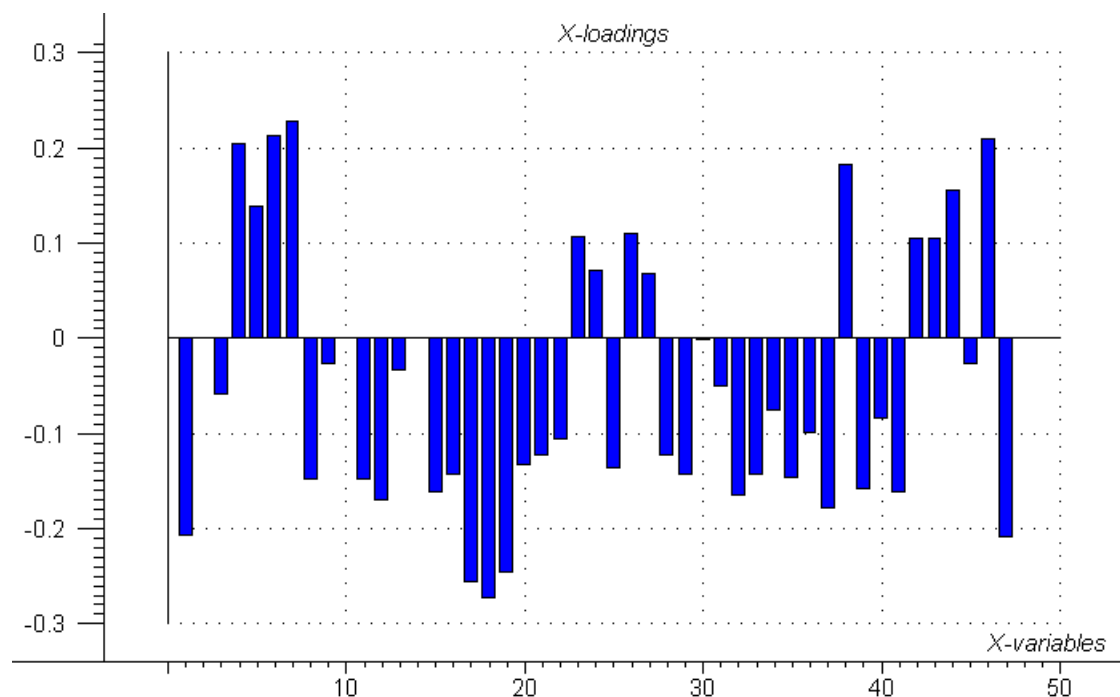


Abb. 3.13 Loadings-Plot von PC1 der PCA sämtlicher Qualitätsattribute

Abb. 3.12 zeigt die Scores auf den ersten beiden Hauptkomponenten PC1 und PC2 und **Abb. 3.13** die Loadings auf der ersten Hauptkomponente PC1 der Hauptkomponentenana-

lyse sämtlicher Qualitätsattribute. Dabei wurden alle Parameter aus dem Datenblatt **Abb. 2.14** übernommen, einschliesslich der beiden Chargenbezeichnungen bzw. Batch-ID's von Teilgranulat A (=Variable Nr. 1) sowie der verpressten Charge (=Variable Nr. 47).⁶⁸

Die 47 Variablen sind im Loadings-Plot (**Abb. 3.13**) der Reihe nach aufgelistet.

The Unscrambler® ignoriert bei den PCA's korrekterweise diejenigen Variablen, welche in der Datenbasis *konstante Werte* aufweisen und somit zu der Erklärung der Gesamtvarianz nichts beitragen können. *Variable Nr. 2* (Produkttemperatur Teilgranulat A), *Nr. 10* sowie *Nr. 14* (Zulufttemperatur Ansatz 1 und Ansatz 2 von Teilgranulat B) werden aus diesem Grund nicht berücksichtigt, da sie in der Datenbasis keine Varianz aufweisen und keinen Informationsgehalt besitzen.

In dem Plot der Loadings (**Abb. 3.13**) fehlen daher die Balken dieser drei Qualitätsattribute.

Diese Variablen mit den konstanten Werten werden in jeder der folgenden durchgeführten Analysen nicht berücksichtigt und fehlen somit auch in den entsprechenden abgebildeten Loadings-Plots.

In dem Scores-Plot, wo die Objekte (untersuchte Produktionschargen) auf der ersten und zweiten Hauptkomponente (PC1 und PC2) dargestellt sind, lassen sich mehrere Objekte erkennen, welche abseits der restlichen Objekte der Datenmenge liegen und somit potenzielle Ausreisser sein könnten.

Potenzielle Ausreisser mittels "Hotelling T²-Ellipse" bestimmbar

Um dies noch genauer zu erkennen, wurde die sog. "Hotelling T²-Ellipse" eingeblendet, welche für die Scores das "95% Vertrauensintervall" anzeigt (**Abb. 3.14**). Laut Statistik liegen nämlich lediglich 95% der Werte einer Datenmenge innerhalb eines solchen Vertrauensintervalls [Kessler II, S. 16].⁶⁹

Man kann sich dies zu Nutze machen, um generell die 5% potenziellen Ausreisser einer Datenmenge besser zu sichtbar zu machen. Sie werden in den folgenden Grafiken der Hotelling T²-Ellipsen gelb markiert dargestellt.

⁶⁸ Es ist durchaus möglich, dass die Batch-Nummern der einzelnen produzierten Chargen bei der Beschreibung der Gesamtvarianz auch einen Anteil beitragen. Aus diesem Grunde ist es notwendig, sie in die Analyse miteinzubeziehen.

⁶⁹ Vgl. hierzu auch Fuchs98, S. 7f.

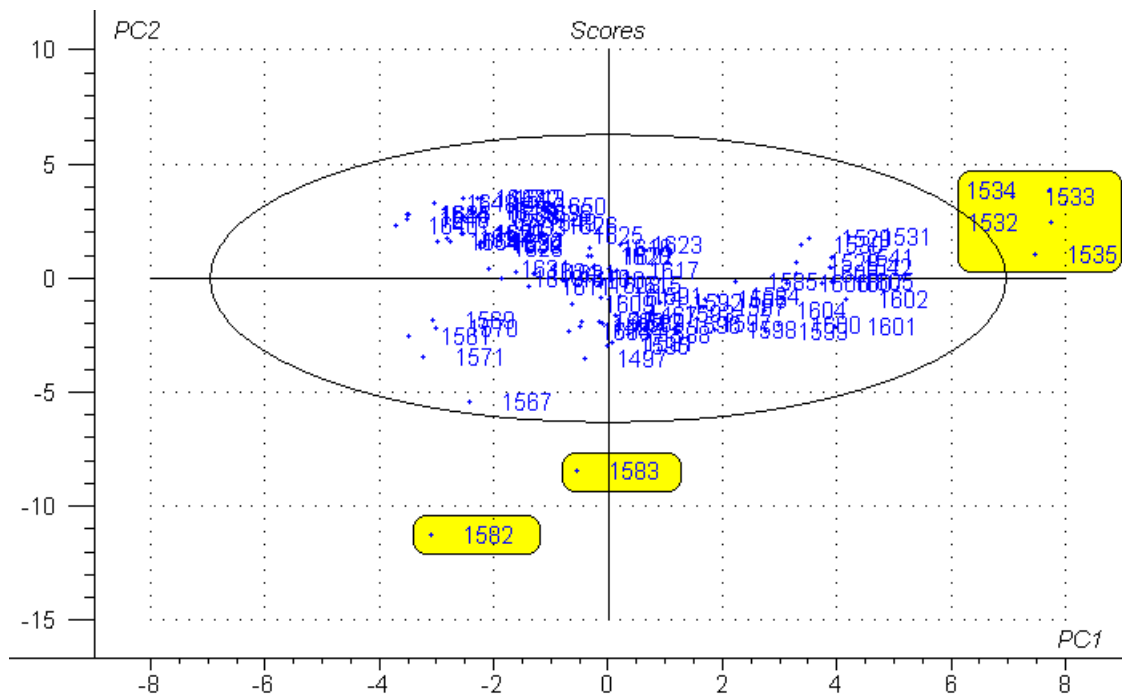


Abb. 3.14 Hotelling T²-Ellipse der Scores von PC1 und PC2 bei der PCA sämtlicher Qualitätsattribute (potenzielle Ausreisser gelb markiert)

Tatsächlich liegen nun sechs der zuvor erkannten Chargen auch ausserhalb der Ellipse, wie man in **Abb. 3.14** erkennen kann: die Chargen 1582 und 1583 sowie Chargen 1532 bis und mit 1535. Sie können daher als Ausreisser definiert werden.

Um das Resultat der weiteren Analyse nun nicht zu verfälschen, muss entschieden werden, ob diese Ausreisser aus den weiteren Analysen ausgeschlossen, oder ob sie weiterhin mitberücksichtigt werden sollen.

Gemäss den Chargenprotokollen wurde bei Produktionschargen 1582 und 1583 mit 1200 Sekunden *granuliert* (in **Abb. 3.15** rosa markiert). Diese erhöhte Granulierzeit entstand damals bei einem Versuch, wonach bei diesen beiden Chargen bis zur maximal erlaubten Zeit von 1200 Sekunden (grau hinterlegte Limiten im Datenblatt **Abb. 3.15**) granuliert wurde.

Qualitätsparameter Q-INPUT																
TEILGRANULAT A							TEILGRANULAT B								TABL	
							Ansatz 1				Ansatz 2					
1	2	3	4	5	6	7	47	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Batch-ID Teilgranulat A	Produkttemperatur [°C]	Granulierzeit Phase I [s]	Trocknungszeit Phase I [s]	Granulierzeit Phase II [s]	Trocknungszeit Phase II [s]	Trocknungszeit bis Endpunkt abs. Feuchte [min]	Batch-ID verpresste Charge	Granulierzeit bis Endpunkt Dauer - Ansatz 1 [s]	Granulierzeit bis Endpunkt Leistungsaufnahme - Ansatz 1 [s]	Zulufttemperatur - Ansatz 1 [°C]	Trocknungszeit bis Endpunkt abs. Feuchte - Ansatz 1 [min]	Granulierzeit bis Endpunkt Dauer - Ansatz 2 [s]	Granulierzeit bis Endpunkt Leistungsaufnahme - Ansatz 2 [s]	Zulufttemperatur - Ansatz 2 [°C]	Trocknungszeit bis Endpunkt abs. Feuchte - Ansatz 2 [min]	verwendete Tablettiermaschine: FETTE 3100 verwendete Tablettiermaschine: FETTE 3090
SOLL	60	-	-	-	-	-		240	60	55	-	240	>60	55	-	x
LIMITEN	58-62	-	-	-	-	-		210-270	59-1200	50-60	-	210-270	59-1200	50-60	-	x
1283	60	1380	280	760	300	160	1581	246	294	55	65	244	294	55	85	x
							1582	245	1200	55	73	261	1200	55	82	x
							1583	260	1200	55	61	261	1200	55	68	x
1289	60	1380	270	615	454	238	1584	260	243	55	75	262	220	55	60	x
							1585	261	227	55	78	259	214	55	60	x
							1586	245	170	55	63	249	174	55	87	x
							1587	248	186	55	72	248	180	55	67	x
1290	60	1680	270	716	375	150	1588	264	340	55	68	256	252	55	61	x
							1589	240	198	55	63	240	218	55	67	x
							1590	240	285	55	73	257	257	55	74	x
							1591	256	242	55	65	240	250	55	64	x
1291	60	1560	300	720	300	135	1592	240	240	55	70	240	250	55	72	x
							1593	260	252	55	73	257	212	55	68	x
							1594	261	261	55	72	240	265	55	62	x
							1595	240	270	55	78	240	252	55	67	x

Abb. 3.15 Ausschnitt der Datenmenge Teilgranulat A
(Chargen 1582 und 1583 mit erhöhter Granulierzeit pink markiert)

Da dieser Versuch - und somit der Wert von 1200 Sekunden - nicht dem Normalfall einer Routineproduktion entspricht, werden die beiden Chargen 1582 und 1583 für weitere Analysen aus der Datenmenge *aussortiert* und diese Werte *nicht mehr weiter berücksichtigt*.

In **Abb. 3.16** ist der Ausschnitt der Datenmenge dargestellt, welcher die Daten des zweiten

Ausreissers beinhaltet. Die vier Produktionschargen 1532 bis 1535 wurden alle mit derselben Charge von Teilgranulat A (vgl. hierzu **Abb. 2.12**) hergestellt: mit der Charge 1257.

Diese Charge wurde mit einer erhöhten Trocknungszeit von *350 Minuten getrocknet* (in **Abb. 3.16** rosa markiert), was gemäss dem Chargenprotokoll aber der Routineproduktion entspricht und somit als kein Ausreisser betrachtet werden kann.

Qualitätsparameter Q-INPUT																	
	TEILGRANULAT A							TEILGRANULAT B								TAB.	
								Ansatz 1				Ansatz 2					
1	2	3	4	5	6	7	47	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Batch-ID Teilgranulat A	Produkttemperatur [°C]	Granulierzeit Phase I [s]	Trocknungszeit Phase I [s]	Granulierzeit Phase II [s]	Trocknungszeit Phase II [s]	Trocknungszeit bis Endpunkt abs. Feuchte [min]	Batch-ID verpresste Charge	Granulierzeit bis Endpunkt Dauer - Ansatz 1 [s]	Granulierzeit bis Endpunkt Leistungsaufnahme - Ansatz 1 [s]	Zulufttemperatur - Ansatz 1 [°C]	Trocknungszeit bis Endpunkt abs. Feuchte - Ansatz 1 [min]	Granulierzeit bis Endpunkt Dauer - Ansatz 2 [s]	Granulierzeit bis Endpunkt Leistungsaufnahme - Ansatz 2 [s]	Zulufttemperatur - Ansatz 2 [°C]	Trocknungszeit bis Endpunkt abs. Feuchte - Ansatz 2 [min]	verwendete Tablettiermaschine: FETTE 3100 verwendete Tablettiermaschine: FETTE 3090	
SOLL	60	-	-	-	-	-		240	60	55	-	240	>60	55	-	x	
LIMITEN	58-62	-	-	-	-	-		210-270	59-1200	50-60	-	210-270	59-1200	50-60	-	x	
1256	60	1440	660	660	360	180	1528	330	300	55	41	330	279	55	41	x	
							1529	330	270	55	46	330	213	55	52	x	
							1530	330	230	55	46	330	229	55	41	x	
							1531	330	222	55	42	245	260	55	41	x	
1257	60	1562	600	1527	695	350	1532	265	221	55	43	265	222	55	46	x	
							1533	265	204	55	45	275	224	55	46	x	
							1534	295	230	55	42	267	196	55	47	x	
							1535	255	300	55	45	255	300	55	45	x	
1259	60	1380	360	600	360	187	1541	265	434	55	48	360	314	55	42	x	
							1542	345	393	55	48	265	264	55	48	x	

Abb. 3.16 Ausschnitt der Datenmenge Teilgranulat A
(Charge 1257 mit erhöhter Trocknungszeit pink markiert)

Die vier Chargen 1532, 1533, 1534 sowie 1535 wurden daher in den folgenden Analysen *weiterhin berücksichtigt* und nicht ausgesondert.

Abb. 3.17 und **Abb. 3.18** zeigt die Scores und Loadings der PCA, welche ohne die zuvor als Ausreisser deklarierten Produktionschargen (Objekte) 1582 und 1583 durchgeführt wurde. Im Scores-Plot (**Abb. 3.17**) fehlen daher diese Produktionschargen (Objektselektion).

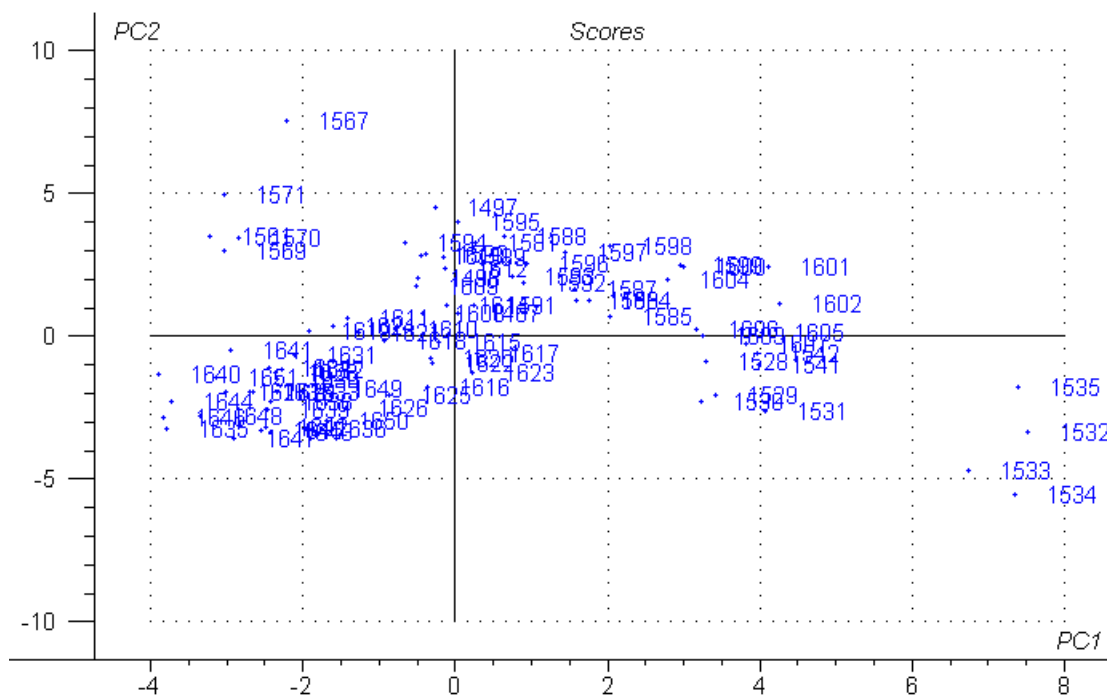


Abb. 3.17 Scores-Plot von PC1 und PC2 der PCA sämtlicher Qualitätsattribute ohne Berücksichtigung der Ausreisser

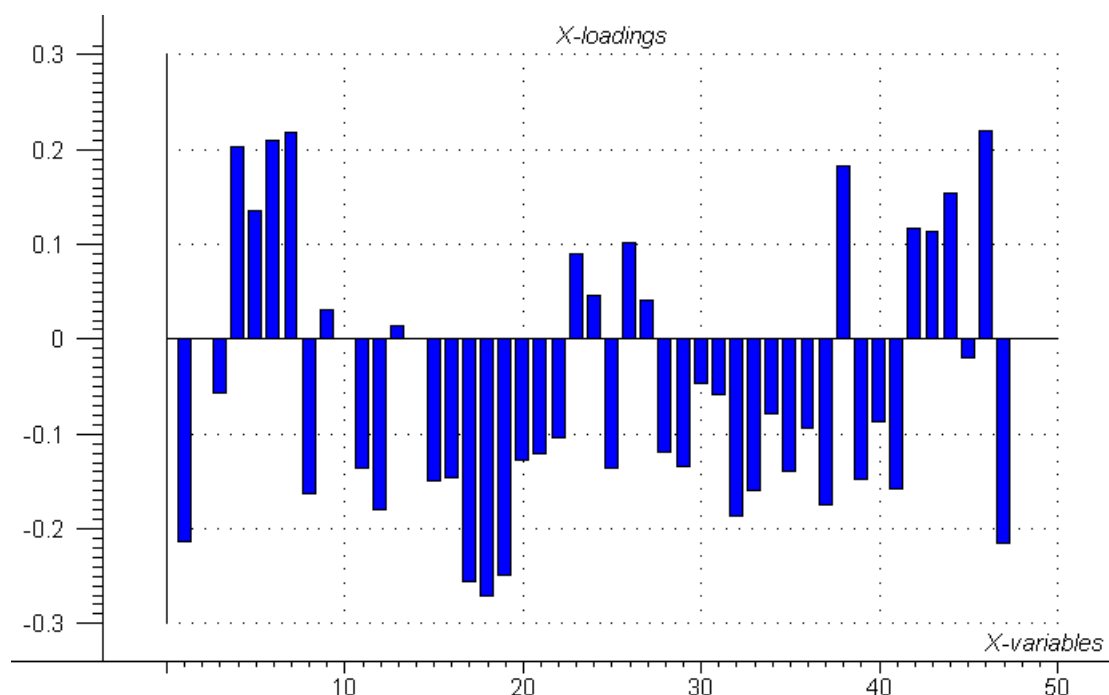


Abb. 3.18 Loadings-Plot von PC1 der PCA sämtlicher Qualitätsattribute ohne Berücksichtigung der Ausreisser

Basierend auf dieser Hauptkomponentenanalyse, welche ohne die zuvor aussortierten Ausreisser durchgeführt wurde, können jetzt diverse Qualitätsattribute (Variablen) aufgrund ihres logischen und erklärbaren Zusammenhangs und ihrer starken Korrelation zueinander aussortiert werden (Variablenselektion).

Von zwei zusammenhängenden und stark miteinander korrelierten Variablen wird im Normalfall diejenige eliminiert, welche den kleineren Anteil bei der Beschreibung der Varianz besitzt (entspricht der Höhe des Balkens der Loadings) und somit den kleineren Einfluss bei der Beschreibung der Daten hat. Auch Qualitätsindikatoren, welche einen im Verhältnis zu den übrigen minimalen Anteil der Varianz erklären, werden aussortiert.

Da Teilgranulat B aufgrund des grossen Volumens in zwei Ansätzen hergestellt werden (vgl. **Kapitel 2.2.1**) muss und die beiden Ansätze komplett identisch hergestellt werden, ist zu erwarten, dass die Aussagekraft der Qualitätsattribute von Ansatz 1 sehr ähnlich zu denen von Ansatz 2 ist.

Unter diesen Umständen könnten die Variablen eines dieser beiden Ansätze komplett aussortiert werden, da sie den gleichen Informationsgehalt bei der Beschreibung der Daten besitzen wie diejenigen des anderen Ansatzes. In weiteren Analysen würde somit nur noch die Werte eines Ansatzes von Teilgranulat B einfließen.

Die Aussagekraft der Hauptkomponentenanalysen kann durch diese Variablenselektion bzw. Abgrenzung der unwesentlichen (weniger relevanten) von den wesentlichen (relevanten) Variablen erhöht werden.

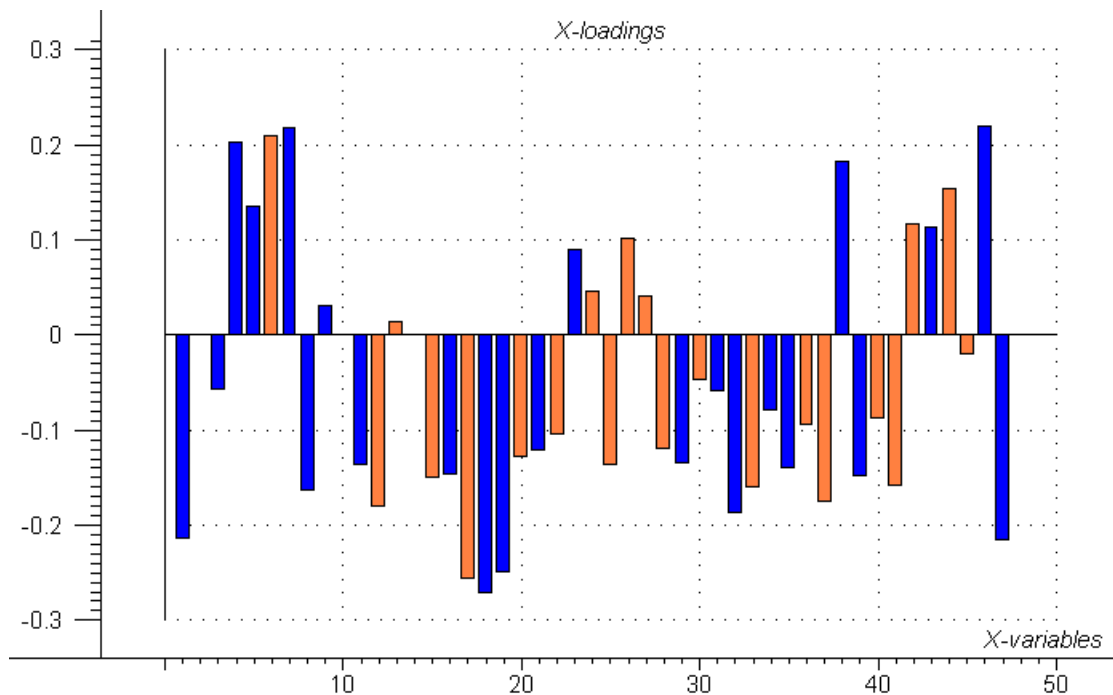


Abb. 3.19 Loadings-Plot von PC1 der PCA sämtlicher Qualitätsattribute
(aussortierbare Variablen orange markiert)

In **Abb. 3.19** sind die aussortierten Variablen der Qualitätsattribute durch eine orangene Farbe der Balken gekennzeichnet; sie weisen bei der Beschreibung der Datenmenge keinen zusätzlichen Informationsgehalt auf und können daher ohne Einbusse wesentlicher Informationen eliminiert werden.

Wie zuvor bereits erwartet, ist bei Teilgranulat B die Darstellung der Loadings von Ansatz 1 zu denen von Ansatz 2 tatsächlich identisch. Beide Ansätze haben dementsprechend wie vermutet denselben Informationsgehalt bei der Beschreibung der Daten. Die Variablen von Ansatz 1 des Teilgranulates B können somit komplett aussortiert werden.

Die untereinander korrelierten und aussortierten Variablen sind in **Tab. 3.3** zusammengefasst und werden bei der Berechnung der weiteren Hauptkomponentenanalysen in *The Unscrambler*® nicht mehr berücksichtigt. Die aufgelisteten Nummern sowie die genaue Bezeichnung der Qualitätsattribute entspricht dabei der Numerierung (blau hinterlegte Zeile) sowie den Benennung der Parameter in **Abb. 2.14**.

Tab. 3.3 Miteinander korrelierte und aussortierte Qualitätsattribute der PCA sämtlicher Qualitätsattribute

Zusammenhängende und miteinander korrelierte Qualitätsattribute			Aussortierte Qualitätsattribute
Teilgranulat B, Ansatz 1:	Teilgranulat B, Ansatz 2:		Teilgranulat B, Ansatz 2:
Nr. 8, 9, 11 (Inputs) Nr. 23, 24, 25 (Outputs)	Nr. 12, 13, 15 (Inputs) Nr. 26, 27, 28 (Outputs)		Nr. 12, 13 und 15 Nr. 26, 27 und 28
Nr. 6: Trocknungszeit Phase II - Teilgranulat A	Nr. 7: Trocknungszeit bis Endpunkt abs. Feuchte - Teilgranulat A		Nr. 6
Nr. 17: Presskraft links	Nr. 18: Presskraft rechts		Nr. 17
Nr. 20: abs. Feuchte vor Sieben	Nr. 21: abs. Feuchte nach Sieben	Nr. 22: abs. Feuchte nach Mischen	Nr. 20 Nr. 22 [*]
Nr. 23: Leistungsaufnahme I - Teilgranulat B, Ansatz 1	Nr. 24: Leistungsaufnahme II - Teilgranulat B, Ansatz 1		Nr. 24
Nr. 25: abs. Feuchte - Teilgranulat B, Ansatz 1	Nr. 29: abs. Feuchte - PF		Nr. 25
Nr. 30: abgelieferte Menge - PF	Nr. 31: Ausbeute - PF		Nr. 30 [*]
Nr. 32: Zerfallszeit - unterster Wert	Nr. 33: Zerfallszeit - oberster Wert		Nr. 33
Nr. 35: Freisetzung Wirk- stoff X nach 30 Min. - Durchschnittswert	Nr. 36: Freisetzung Wirk- stoff X nach 30 Min. - unterster Wert	Nr. 37: Freisetzung Wirkstoff X nach 30 Min. - oberster Wert	Nr. 36 Nr. 37 [*]
Nr. 39: Freisetzung Wirk- stoff Y nach 30 Min. - Durchschnittswert	Nr. 40: Freisetzung Wirk- stoff Y nach 30 Min. - unterster Wert	Nr. 41: Freisetzung Wirkstoff Y nach 30 Min. - oberster Wert	Nr. 40 Nr. 41 [*]
Nr. 42: Gewicht - Durchschnittswert	Nr. 46: Dicke - Durchschnittswert		Nr. 42

Tab. 3.3 Miteinander korrelierte und aussortierte Qualitätsattribute der PCA sämtlicher Qualitätsattribute

Zusammenhängende und miteinander korrelierte Qualitätsattribute			Aussortierte Qualitätsattribute
Nr. 43: Härte - Durchschnittswert	Nr. 44: Härte - unterster Wert	Nr. 45: Härte - oberster Wert	Nr. 44 Nr. 45 [*]

[*] Bei den Variablen abs. Feuchte, der Freisetzung von Wirkstoff X und Y sowie der Härte wird jeweils der Durchschnittswert bzw. zeitlich mittlere Wert berücksichtigt. Bei der Endablieferung interessiert die Ausbeute mehr als die absolut abgelieferte Menge.

Die Scores und Loadings der ersten Hauptkomponente PC1 der Hauptkomponentenanalyse, welche nun ohne die zuvor aussortierten Variablen durchgeführt wurde, ist in **Abb. 3.20** und **Abb. 3.21** dargestellt.

Durch diese Elimination der "redundanten Information" bzw. der korrelierten Variablen, sind nun im untenstehenden Scores-Plot die einzelnen Gruppierungen etwas deutlicher als im vorherigen Scores-Plot (**Abb. 3.17**) erkennbar.

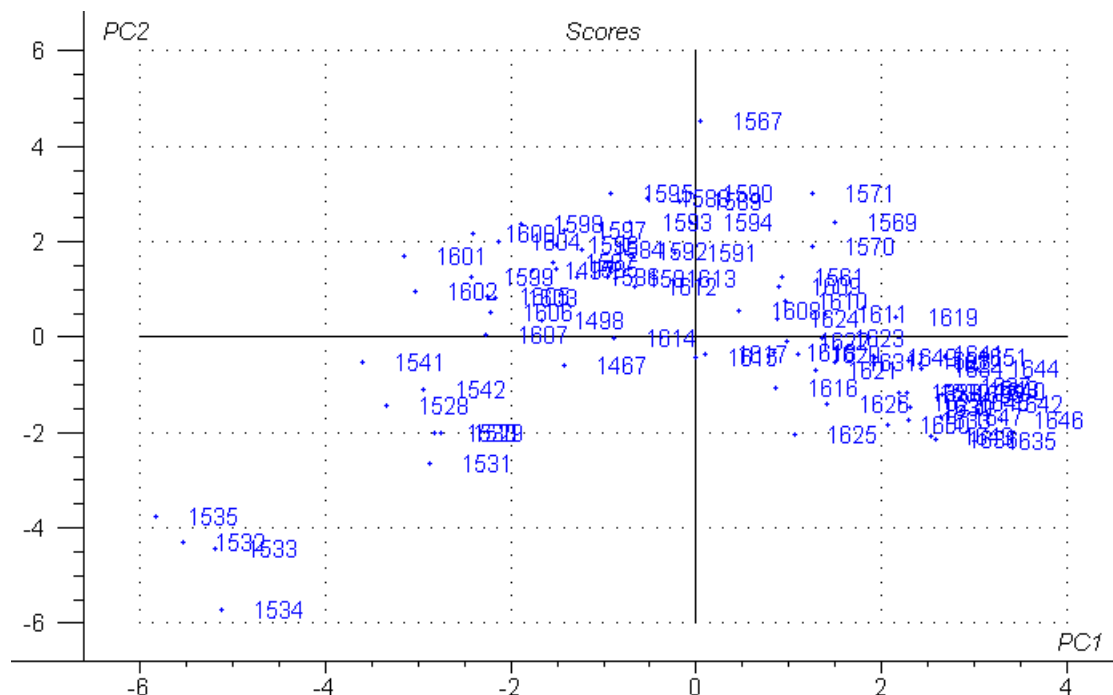


Abb. 3.20 Scores-Plot von PC1 und PC2 der PCA sämtlicher Qualitätsattribute nach der Variablenreduktion

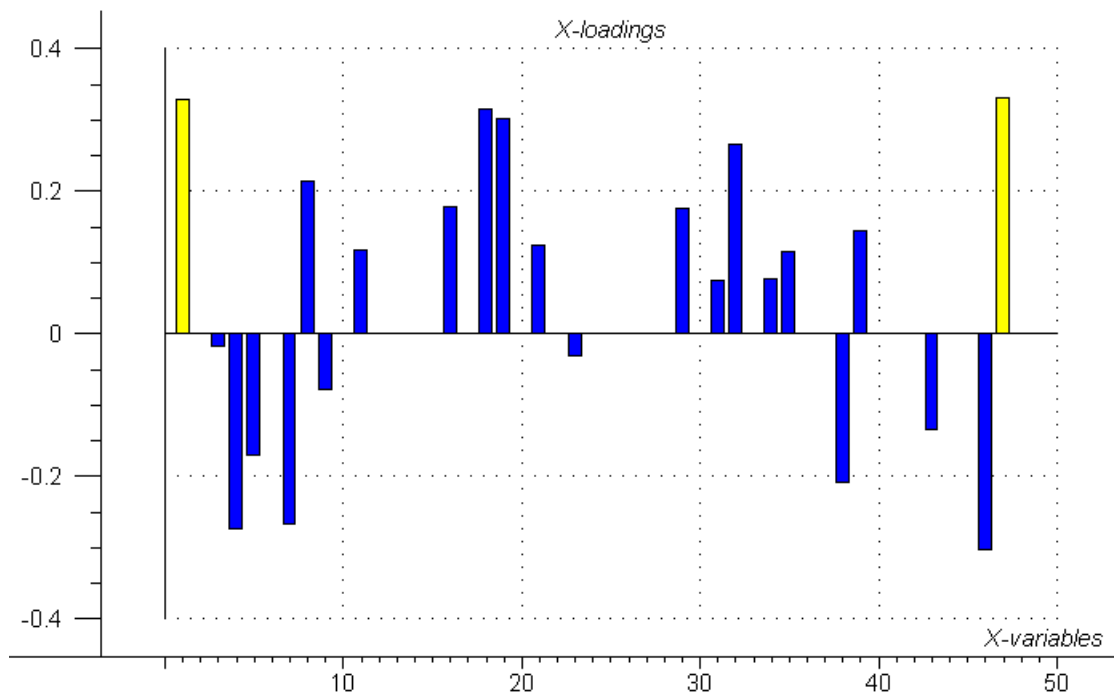


Abb. 3.21 Loadings-Plot von PC1 der PCA sämtlicher Qualitätsattribute nach der Variablenreduktion (Chargenbezeichnungen mit hohen Loadings-Werten gelb markiert)

Was man im Loadings-Plot **Abb. 3.21** unter anderem erkennen kann, ist, dass die beiden Chargenbezeichnungen des Teilgranulates A (Variable Nr. 1 ganz links, gelb markiert) sowie der verpressten Charge (Variable Nr. 47 ganz rechts, gelb markiert), tatsächlich einen überdurchschnittlich grossen Anteil (ca. 35%) an der erklärten Varianz aufweisen (dabei werden die einzelnen Variablen stets im Vergleich zu den restlichen im Bezug auf eine Überdurchschnittlichkeit beurteilt).⁷⁰

Das gibt einen Hinweis darauf, dass es in der Datenmenge immer noch einen grossen Anteil an Varianz gibt, welche mit den vorhandenen Variablen nicht vollständig erklärbar ist.⁷¹

Gruppierung der Objekte nach eingesetzter Tablettiermaschine

Wenn man nun die Scores **Abb. 3.20** nach der *eingesetzten Tablettiermaschine* (vgl. hierzu **Abb. 2.14**, Qualitätsattribut Nr. 16) gruppiert, bilden die Produktionschargen, welche mit der Tablettiermaschine *FETTE 3100* hergestellt wurden (blau markierte Produktionschargen) deutlich eine Gruppe, was in **Abb. 3.22** erkennbar ist.

⁷⁰ Vgl. hierzu auch PharmPowTech05, S. 8ff., wo gezeigt wurde, dass der Faktor "Batch-Nummer" für eine Modellierung notwendig ist, aber keine Nutzen für die Vorhersage von zukünftigen Chargen besitzt aber einen signifikanten Effekt bei der Beschreibung der Variabilität besitzt.

⁷¹ Sobald die gesamte Datenmenge mit den vorhandenen Variablen erklärbar wären, d.h. man damit die gesamten 100% der Varianz erklären könnte, würden die Chargenbezeichnungen keine Loadings-Werte aufweisen.

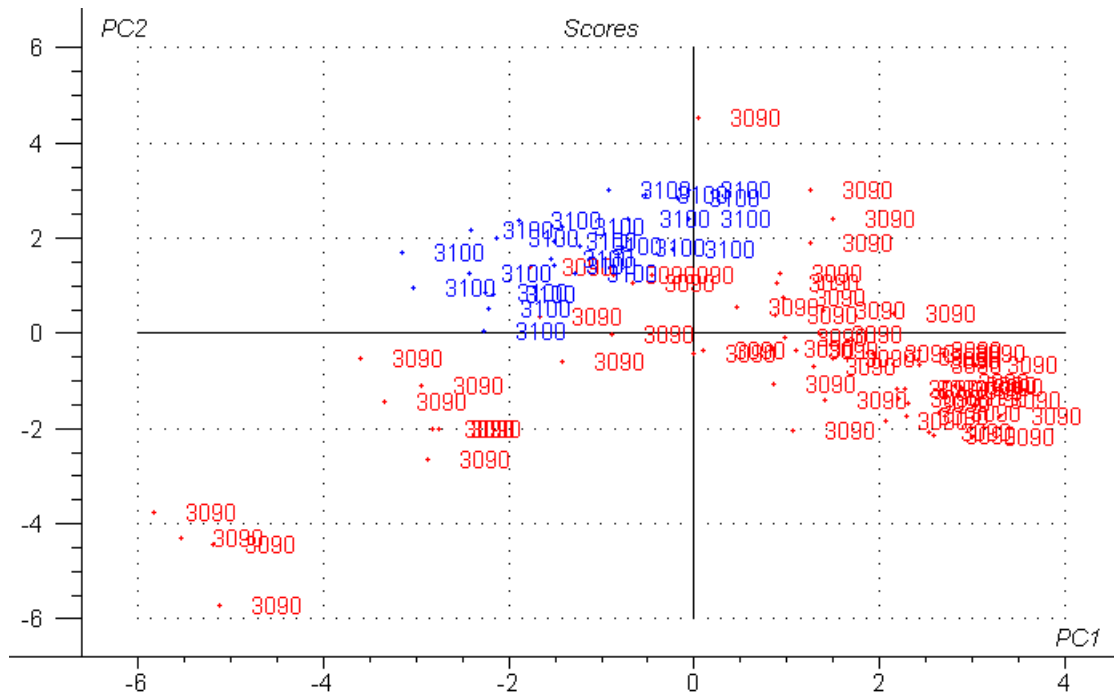


Abb. 3.22 Scores-Plot von PC1 und PC2 der PCA sämtlicher Qualitätsattribute nach Variablenselektion (gruppiert nach eingesetzter Tablettiermaschine FETTE 3100 oder FETTE 3090)

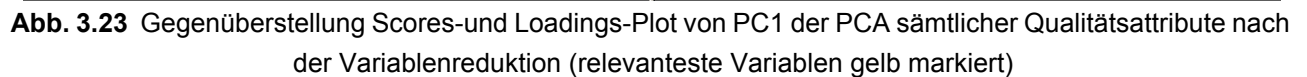
Auswahl der wichtigen Variablen und deren Einfluss auf die gruppierten Objekte

Die Gruppe der Produktionschargen, welche im Scores-Plot **Abb. 3.22** blau markiert sind, wurden mit der Tablettiermaschine *FETTE 3100* hergestellt, während die rot markierten Chargen mit einer Tablettiermaschine *FETTE 3090* produziert wurden.

Die Eigenschaften der Objekte einer Gruppe sind bei der Beschreibung der Datenmenge weitgehend dieselben und somit haben die Qualitätsattribute auf die einzelnen Objekte der Gruppe im Wesentlichen denselben Einfluss.

Eine solche Gruppe wird in **Abb. 3.22** durch die blau markierten Objekte gebildet: "Objektgruppe FETTE 3100". Es sind diejenigen Produktionschargen, welche mit der Tablettiermaschine FETTE 3100 verpresst wurden.

Um nun zu verdeutlichen, welchen Zusammenhang die produzierten Chargen (Objekte) mit den Qualitätsattributen (Variablen) haben, muss der Scores-Plot gemeinsam mit dem zugehörigen Loadings-Plot **Abb. 3.21** betrachtet werden (**Abb. 3.23**).



Die einzelnen Objekte (der Objektgruppen), welche auf einer Hauptkomponenten liegen hängen daher hauptsächlich von denjenigen Variablen dieser Hauptkomponente ab, welche verhältnismässig überdurchschnittlich grosse Loadings-Werte besitzen (gelb markierte Balken im Loadings-Plot in **Abb. 3.23**, vgl. auch **Tab. 3.4**).

Da die "Objektgruppe FETTE 3100" im *negativen (linken) Teil* der ersten Hauptkomponente **PC1** (Bezeichnung der x-Achse) liegt, haben die der **PC1** zugehörigen Variablen mit positiven Loadings-Werten (nach oben gerichtete Balken in **Abb. 3.23**) einen *negativen Anteil* und solche mit negativen Loadings-Werten (nach unten gerichtete Balken in **Abb. 3.23**) einen *positiven Anteil* auf den Objekten dieser Gruppe.⁷³

⁷³ Ein negativer Loadings-Wert einer Hauptkomponente gibt auf einen negativen Scores-Wert dieser Hauptkomponente einen positiven Anteil (ganz analog der Rechenregel "minus * minus = plus"), während ein positiver Loadings-Wert auf einen negativen Scores-Wert einen negativen Anteil gibt.

von den gelb markierten Variablen in **Abb. 3.23** ab.

In **Tab. 3.4** sind die relevantesten Variablen nochmals aufgelistet: der Einfluss der Variablen bzw. dessen Anteil auf die Objekten der “Objektgruppe FETTE 3100” ist dabei mit ++ für sehr positiv, mit + für positiv, mit -- für sehr negativ und mit - für negativ gekennzeichnet.

Tab. 3.4 Relevanteste Variablen der PCA sämtlicher Qualitätsattribute und deren Einfluss auf “Objektgruppe FETTE 3100”

Variable (Qualitätsattribut)		Einfluss auf “Objektgruppe FETTE 3100”:			
		-	--	+	++
Batch-ID Teilgranulat A	(Nr. 1)		x		
Trocknungszeit Teilgranulat A bis Endpunkt abs. Feuchte	(Nr. 7)				x
Presskraft rechts	(Nr. 18)		x		
Leistung Tablettiermaschine	(Nr. 19)		x		
Zerfallszeit - unterster Wert	(Nr. 32)	x			
Dicke - Durchschnittswert	(Nr. 46)				x
Batch-ID verpresste Charge	(Nr. 47)		x		

Neben den beiden Batch-ID's, welche beide einen stark negativen Einfluss haben, haben auch die Presskraft, die Leistung der Tablettiermaschine sowie die Zerfallszeit bei den Produktionschargen der “Objektgruppe FETTE 3100” überdurchschnittlich negative Werte, während die Trocknungszeit bis zum Endpunkt der absoluten Feuchte, sowie die Dicke bei den Chargen dieser Objektgruppe überdurchschnittlich positive Werte aufweisen.

Auswahl der relevantesten Variablen anhand des Correlation Loadings Plots

Abb. 3.21 zeigt die Loadings der übriggebliebenen Variablen nach der Variablenselektion. Um nun die relevantesten Variablen, d.h. diejenigen mit überdurchschnittlicher Erklärung an den Varianzen, noch exakter bestimmen zu können (d.h. nicht wie zuvor nur anhand der überdurchschnittlich grossen Loadings-Werte der Variablen), wird der *Correlation Loadings Plot* (**Abb. 3.24**) der Loadings der ersten beiden Hauptkomponenten PC1 und PC2 betrachtet.

Es handelt sich bei diesem Plot um eine vereinfachte, *skalenunabhängige Darstellung des Loadings-Plot*, in welchem der Anteil der einzelnen Variablen an zwei Hauptkomponenten berechnet wird.

Dazu werden in einer Darstellung mit zwei Achsen jeweils *zwei Hauptkomponenten* gegenübergestellt (da man sich auf die wichtigsten Hauptkomponenten beschränken möchte, ist dies die erste und zweite Hauptkomponente PC1 und PC2).

Die Variablen werden in dem Plot zusammen mit zwei Ellipsen abgebildet, welche den Anteil an der erklärten Varianz der eben angezeigten Hauptkomponenten definieren (innere Ellipse = 50%-Grenze der Varianz, äussere Ellipse = 100%-Grenze).

Anhand der *Projektionen der Variablen auf die beiden Achsen (Hauptkomponenten)* kann deren Wichtigkeit auf der entsprechenden Hauptkomponente abgelesen werden: all diejenigen Variablen, welche nahe der äusseren Ellipse liegen und einen grossen Projektionswert auf eine Hauptkomponente aufweisen, sind bei dieser entsprechenden Hauptkomponente sehr wichtig und beschreiben nahezu den gesamten Teil der Varianz, welche diese Hauptkomponente an der Gesamtvarianz beiträgt.

Des Weiteren lässt sich der Grad der Korrelation der abgebildeten Variablen untereinander erkennen: je näher zwei Variablen im Plot beieinander liegen, desto grösser ist ihre Korrelation untereinander.

Der Correlation Loadings Plot hilft somit mit ihrer vereinfachten, skalenunabhängigen Darstellung beim Ablesen und bei der Festlegung der wichtigsten Variablen für die angezeigten Hauptkomponenten. Die relevantesten Variablen werden dabei gelb gekennzeichnet.

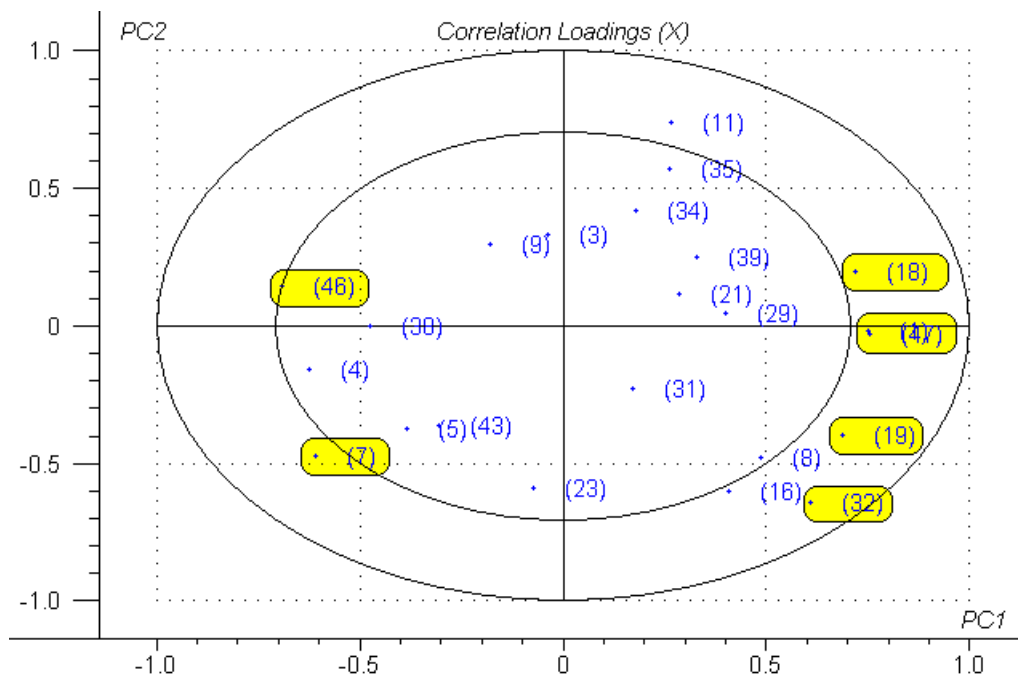


Abb. 3.24 Correlation Loadings Plot von PC1 und PC2 der PCA sämtlicher Qualitätsattribute nach der Variablenselektion (relevanteste Variablen gelb markiert)

In dem Correlation Loading Plot **Abb. 3.24** sind die nach der Variablenreduktion übriggebliebenen Variablen der ersten und zweiten Hauptkomponenten (PC1 auf x-Achse und PC2 auf y-Achse) der PCA sämtlicher Qualitätsattribute dargestellt. Die einzelnen Variablen sind mit der entsprechenden Nummer bzw. Position im Datenset der Hauptkomponentenanalyse gekennzeichnet; diese sind mit den Nummern der Variablen im Loadings-Plot **Abb. 3.21** identisch.

Diejenigen Variablen, die in dem Ring zwischen den beiden Ellipsen liegen und den positivsten und negativsten Wert der *Projektion auf die x-Achse (=PC1)* besitzen (gelb markierte Variablen in **Abb. 3.24**), sind somit die relevantesten⁷⁴ Variablen der ersten Hauptkomponente PC1 und beschreiben damit die Varianz, welche die PC1 an der Gesamtvarianz beiträgt.

Tab. 3.5 Relevanteste Variablen der PCA sämtlicher Qualitätsattribute und deren Einfluss auf PC1

Relevanteste Variablen der PCA sämtlicher Qualitätsattribute		Einfluss auf PC1:	
		+	-
Batch-ID Teilgranulat A [*]	(Nr. 1)	x	
Batch-ID verpresste Charge [*]	(Nr. 47)	x	
Presskraft rechts	(Nr. 18)	x	
Leistung Tablettiermaschine	(Nr. 19)	x	
Zerfallszeit - unterster Wert	(Nr. 32)	x	
Dicke - Durchschnittswert	(Nr. 46)		x
Trocknungszeit Teilgranulat A bis Endpunkt abs. Feuchte	(Nr. 7)		x

[*] Die beiden Chargenbezeichnungen liegen in **Abb. 3.24** praktisch übereinander und weisen somit eine beinahe 100%-ige Korrelation untereinander auf.

Die anhand des Correlation Loadings Plot herausgeschälten relevantesten Variablen der ersten Hauptkomponente PC1 (**Tab. 3.5**) entsprechen den Variablen mit den grössten Loadings-Werten der PC1 (vgl. hierzu **Abb. 3.23**).

⁷⁴ Die Variablen können an den Objekten sowohl einen positiven als auch einen negativen Anteil haben. Vgl. hierzu auch **Tab. 3.4**, welche den Einfluss der Variablen auf "Objektgruppe FETTE 3100" auflistet.

3.2.1.3 PCA sämtlicher Qualitäts-Inputs

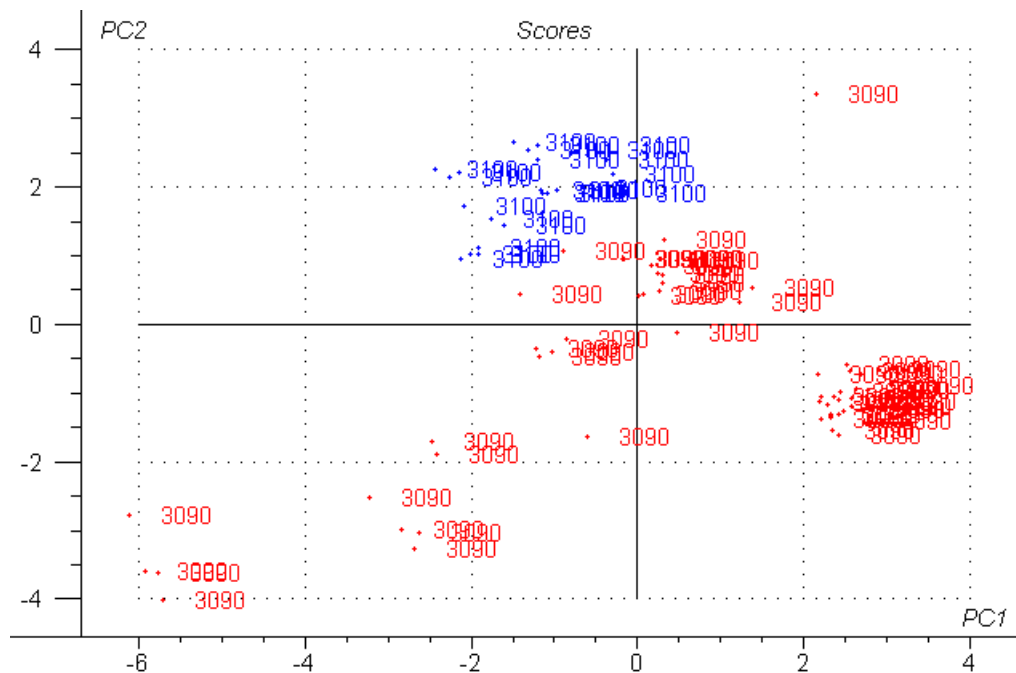


Abb. 3.25 Scores-Plot von PC1 und PC2 der PCA sämtlicher Qualitäts-Inputs (gruppiert nach eingesetzter Tablettiermaschine FETTE 3100 oder FETTE 3090)

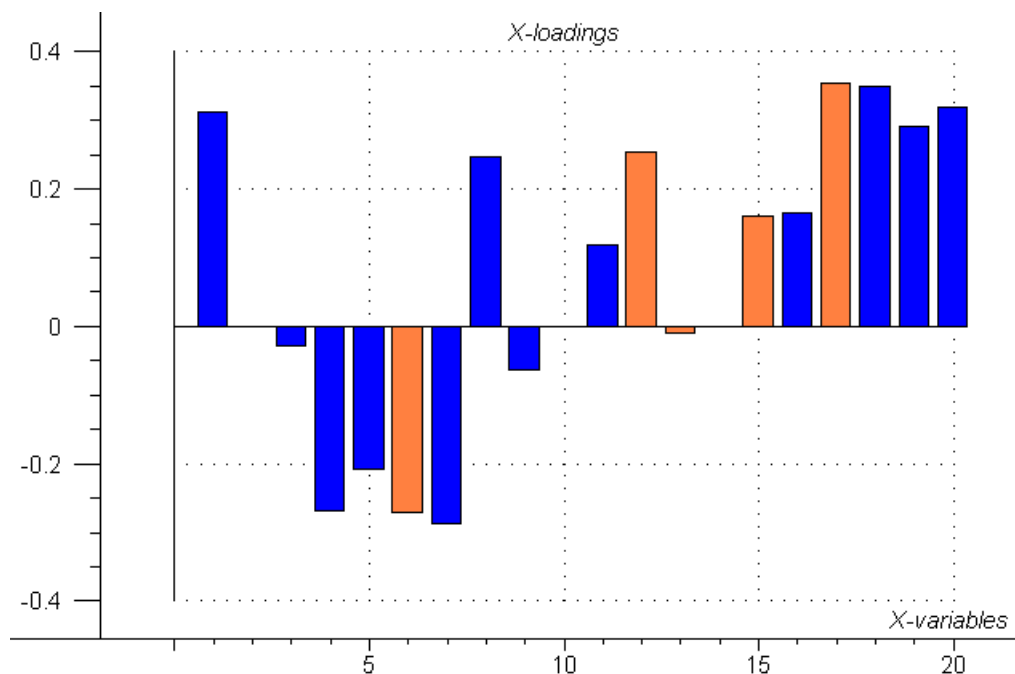


Abb. 3.26 Loadings-Plot von PC1 der PCA sämtlicher Qualitäts-Inputs (aussortierbare Variablen orange markiert)

Bei der Hauptkomponentenanalyse sämtlicher Qualitäts-Inputs wurden die Parameter Nr. 1

bis einschliesslich Nr. 19 aus **Abb. 2.14** analysiert; dabei wurde neben der Chargenbezeichnung von Teilgranulat A zusätzlich auch die Chargenbezeichnung der verpressten Charge als Qualitäts-Input miteinbezogen.

Diese 20 Variablen sind im Loadings-Plot (**Abb. 3.26**) aufgelistet.

Der Loadings-Plot dieser PCA gibt keine neuen Erkenntnisse und bestätigt die aus der vorherigen PCA aller Qualitätsattribute erkennbaren Korrelationen (vgl. hierzu **Tab. 3.3**):

- die Qualitäts-Inputs von Ansatz 1 von Teilgranulat B (Variablen Nr. 8, 9 und Nr. 11) korrelieren auch bei dieser PCA mit denen von Ansatz 2 (Variablen Nr. 12, 13 und Nr. 15),
- die Trocknungszeiten von Teilgranulat A (Variable Nr. 6 und Nr. 7) korrelieren weiterhin,
- die Presskraft der beiden Pressstationen (Variable Nr. 17 und Nr. 18) korrelieren.

Wenn man nun von den oben genannten Korrelationen die Variablen Nr. 6, 12, 13, 15 und Nr. 17 (**Abb. 3.26**, orange markiert) aussortiert⁷⁵, und eine weitere PCA ohne diese reduzierten Variablen durchrechnen lässt, resultieren folgende Scores und Loadings:

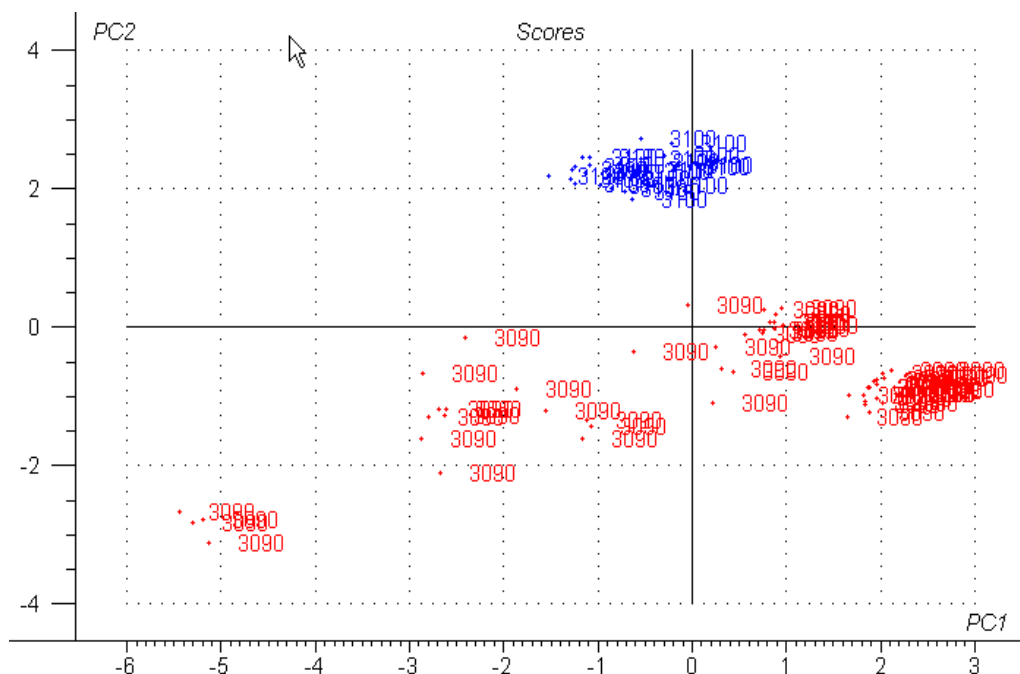


Abb. 3.27 Scores-Plot von PC1 und PC2 der PCA sämtlicher Qualitäts-Inputs nach der Variablenreduktion (gruppiert nach eingesetzter Tablettierrmaschine FETTE 3100 oder FETTE 3090)

⁷⁵ Die bei dieser PCA aussortierten Variablen entsprechen denselben wie die zuvor bei der PCA sämtlicher Qualitätsattribute aussortierten. Vgl. hierzu auch **Tab. 3.3**.

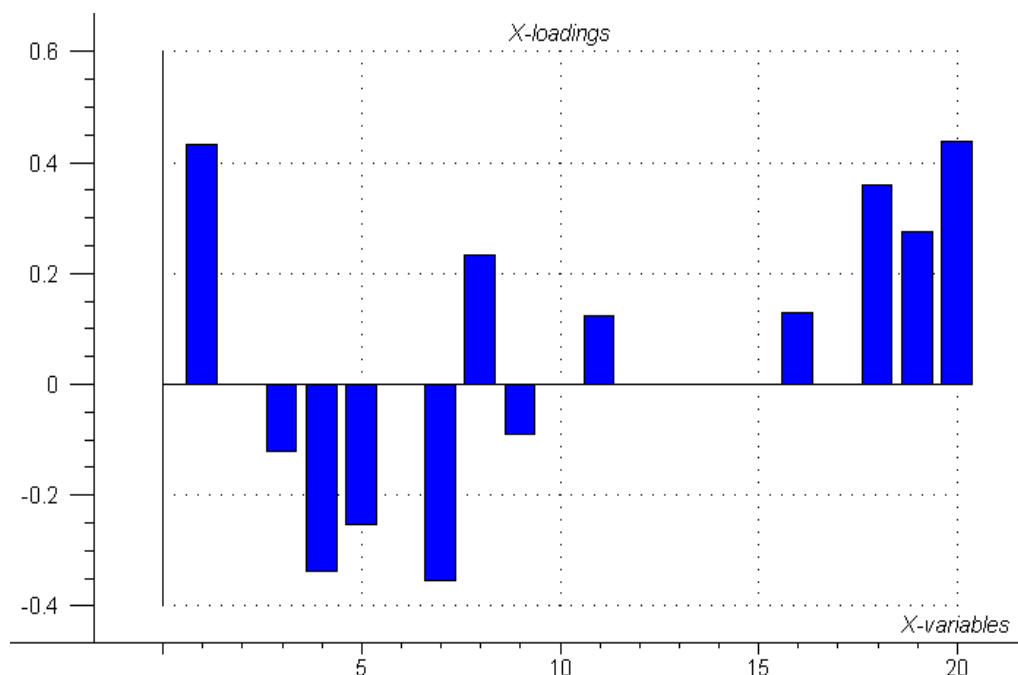


Abb. 3.28 Loadings-Plot von PC1 der PCA sämtlicher Qualitäts-Inputs nach der Variablenreduktion

Die Gruppierungen der Objekte sind in dem neuen Scores-Plot **Abb. 3.27** wesentlich ausgeprägter als zuvor in Scores-Plot **Abb. 3.25** erkennbar. Vor allem bildet sich nun die "Objektgruppe FETTE 3100" deutlicher als zuvor aus.

Dies ist unter anderem ein schönes Beispiel dafür, wie eine Variablenreduktion bzw. -selektion zu einer Verdeutlichung von Informationen führen kann (in diesem Fall bei den Gruppierungen der Scores bzw. Objekte), indem Variablen ohne zusätzlichen Informationsgehalt eliminiert werden.

Der neue Loadings-Plot **Abb. 3.28** hingegen scheint gegenüber dem Loadings-Plot **Abb. 3.26** keine zusätzliche Information zu beinhalten und weist bei den übriggebliebenen Variablen dieselbe Struktur auf.

Um die relevanten Variablen von PC1 bei dieser PCA genau definieren zu können, wird wie zuvor der Correlation Loadings Plot der ersten und zweiten Hauptkomponente PC1 und PC2 (**Abb. 3.29**) zur Hilfe genommen.

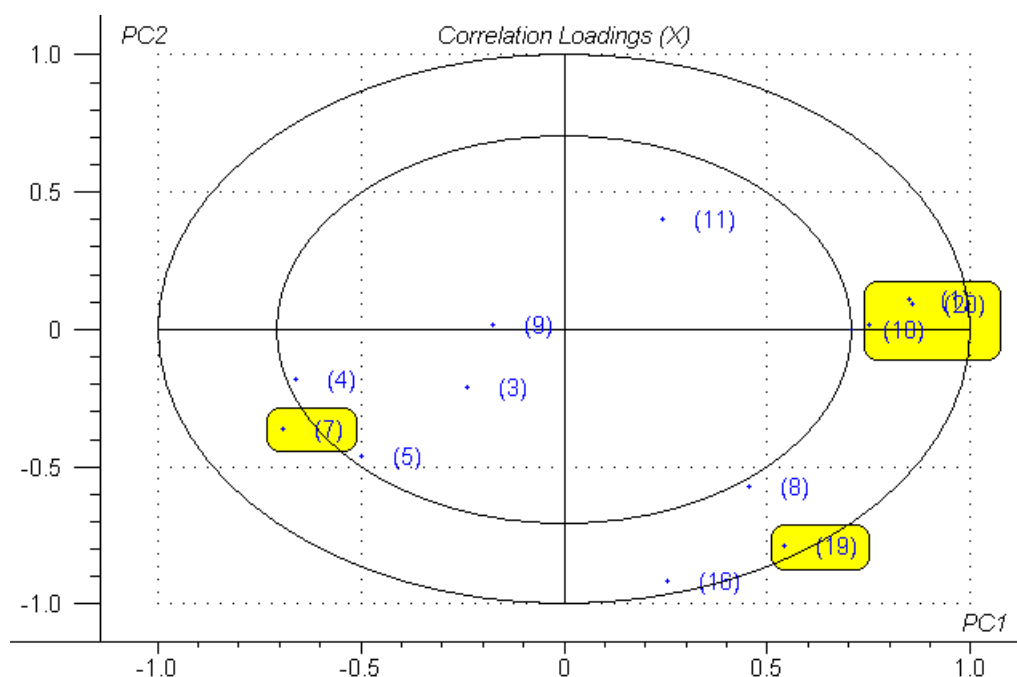


Abb. 3.29 Correlation Loadings von Plot PC1 und PC2 der PCA sämtlicher Qualitäts-Inputs nach der Variablenreduktion (relevanteste Variablen gelb markiert)

Tab. 3.6 Relevanteste Variablen der PCA sämtlicher Qualitäts-Inputs und deren Einfluss auf PC1

Relevanteste Variablen der PCA sämtlicher Qualitäts-Inputs		Einfluss auf PC1:	
		+	-
Batch-ID Teilgranulat A [*]	(Nr. 1)	x	
Batch-ID verpresste Charge [*]	(Nr. 20)	x	
Presskraft rechts	(Nr. 18)	x	
Leistung Tablettiermaschine	(Nr. 19)	x	
Trocknungszeit Teilgranulat A bis Endpunkt abs. Feuchte	(Nr. 7)		x

[*] Auch in **Abb. 3.24** liegen die beiden Chargenbezeichnungen praktisch übereinander und demonstrieren damit die beinahe vollständige Korrelation untereinander.

Die anhand des Correlation Loadings Plot herausgeschälten relevantesten Variablen der ersten Hauptkomponente PC1 (**Tab. 3.6**) entsprechen den Variablen mit den grössten Loadings-Werten der PC1 (vgl. hierzu **Abb. 3.28**).

3.2.1.4 PCA sämtlicher Qualitäts-Outputs

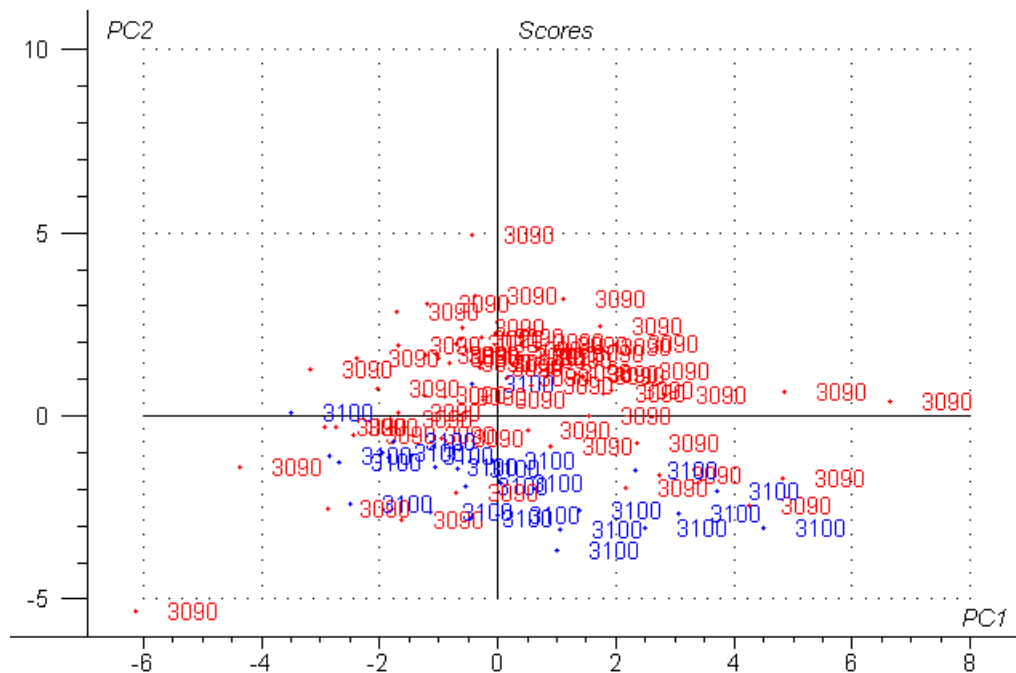


Abb. 3.30 Scores-Plot von PC1 und PC2 der PCA sämtlicher Qualitäts-Outputs (gruppiert nach eingesetzter Tablettiermaschine FETTE 3100 oder FETTE 3090)

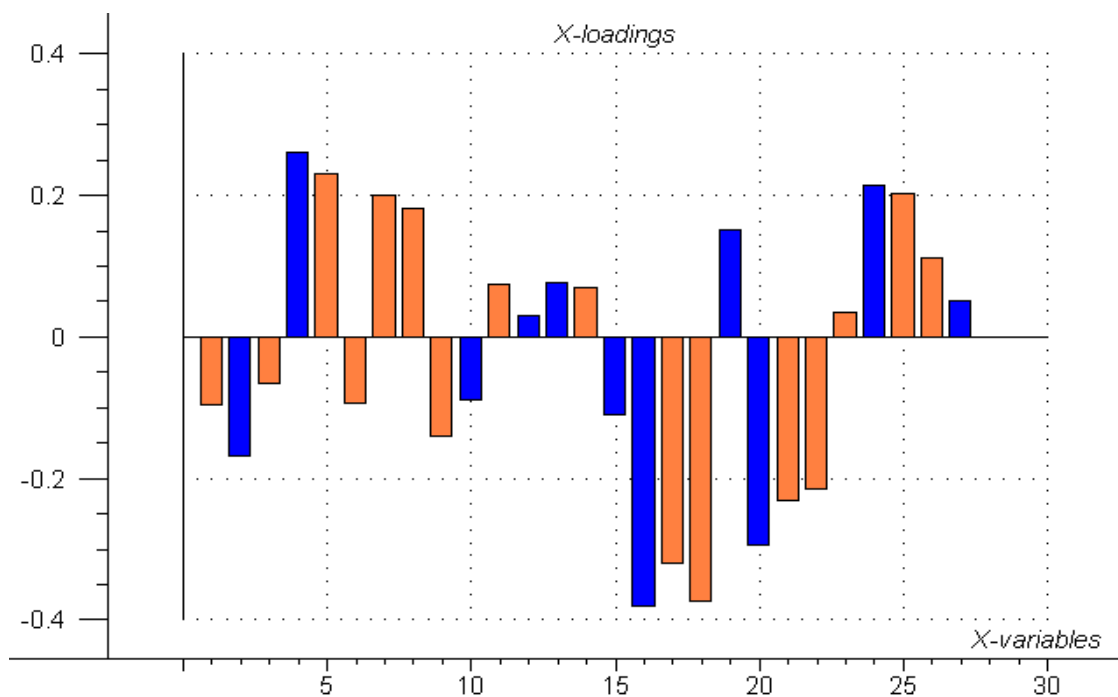


Abb. 3.31 Loadings-Plot von PC1 der PCA sämtlicher Qualitäts-Output (aussortierbare Variablen orange markiert)

Bei der Hauptkomponentenanalyse sämtlicher Qualitäts-Outputs wurden die Parameter Nr. 20 bis einschliesslich Nr. 46 aus **Abb. 2.14** analysiert. Dabei wurden die Chargenbezeichnungen von Teilgranulat A sowie der verpressten Charge nicht miteinbezogen, da diese als Qualitäts-Inputs definiert sind und somit sinnvollerweise bei den Analysen der Qualitäts-Inputs betrachtet werden.

Die 27 Variablen sind im Loadings-Plot (**Abb. 3.31**) der Reihe nach aufgelistet.

Der Loadings-Plot dieser PCA gibt keine neuen Erkenntnisse und bestätigt die aus der vorherigen PCA aller Qualitätsattribute erkennbaren Korrelationen (vgl. hierzu **Tab. 3.3**):

- die Qualitäts-Outputs von Ansatz 1 von Teilgranulat B (Variablen Nr. 4, 5 und Nr. 6) korrelieren auch bei dieser PCA mit denen von Ansatz 2 (Variablen Nr. 7, 8 und Nr. 9),
- die drei Variablen der Feuchte von Teilgranulat A (Variablen Nr. 1, 2 und Nr. 3) korrelieren auch bei dieser PCA untereinander,
- die beiden Variablen der Leistungsaufnahme von Ansatz 1 von Teilgranulat B (Variable Nr. 4 und Nr. 5) korrelieren weiterhin untereinander,
- die absolute Feuchte von Ansatz 1 von Teilgranulat B (Variable Nr. 6) korreliert immer noch mit der Feuchte der pressfertigen (PF) Mischung (Variable Nr. 10),
- die abgelieferte Menge korreliert weiterhin mit der Ausbeute (Variable Nr. 11 und Nr. 12),
- weiterhin korrelieren die Zerfallszeiten der Tablette (Variable Nr. 13 und Nr. 14),
- die Wirkstofffreisetzungen (Variable Nr. 16, Nr. 17 und Nr. 18 sowie Variable Nr. 20, Nr. 21 und Nr. 22) korrelieren immer noch untereinander,
- das Gewicht korreliert weiterhin mit der Dicke der Tablette (Variable Nr. 23 und Nr. 27),
- die drei Variablen der Härte (Variable Nr. 24, Nr. 25 und Nr. 26) korrelieren auch bei dieser PCA.

Wenn man nun von den genannten Korrelationen die Variablen Nr. 1, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 14, 17, 18, 21, 22, 23, 25 und Nr. 26 (**Abb. 3.31**, orange markiert) aussortiert⁷⁶, und ohne diese eliminierten Variablen eine weitere PCA durchrechnen lässt, ergibt sich für die Scores und Loadings die beiden untenstehenden Abbildungen.

⁷⁶ Die bei dieser PCA aussortierten Variablen entsprechen denselben wie zuvor bei der PCA sämtlicher Qualitätsattribute. Vgl. hierzu auch **Tab. 3.3**.
Bei der Wirkstofffreisetzung wird entsprechend der vorherigen PCA aller Qualitätsattribute der mittlere Wert genommen und der oberste und unterste Wert aussortiert.

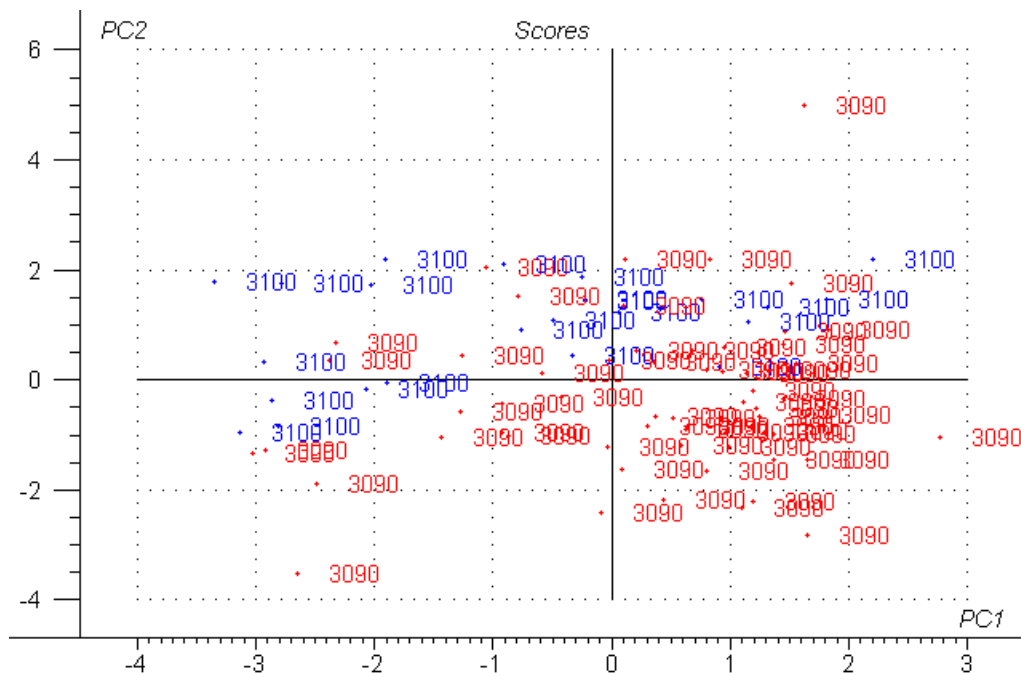


Abb. 3.32 Scores-Plot von PC1 und PC2 der PCA sämtlicher Qualitäts-Outputs nach der Variablenreduktion (gruppiert nach eingesetzter Tablettiermaschine FETTE 3100 oder FETTE 3090)

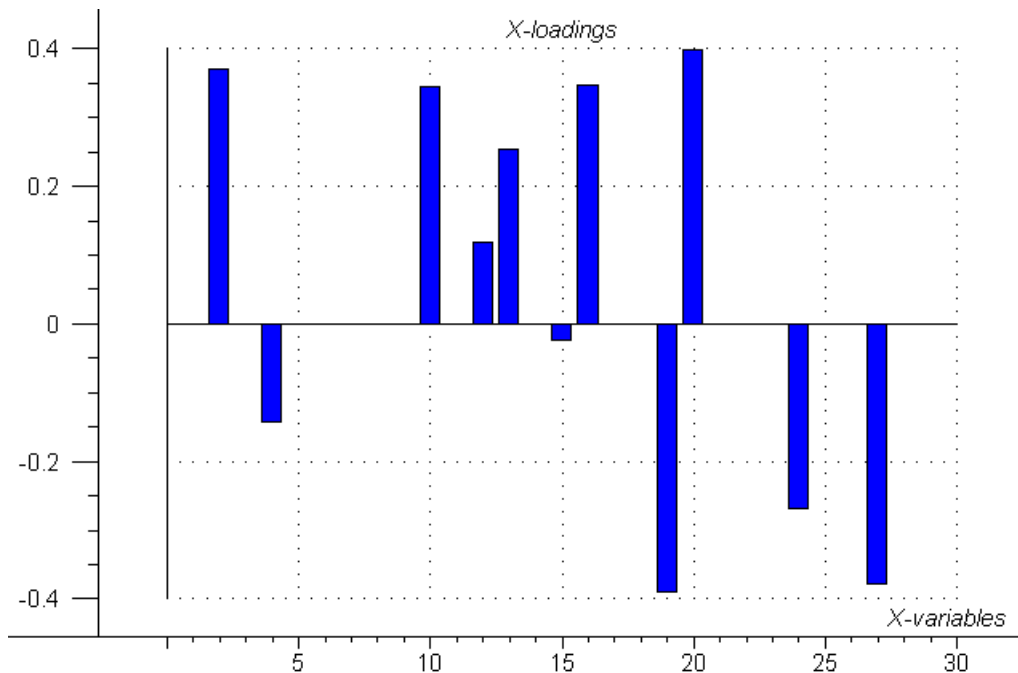


Abb. 3.33 Loadings-Plot von PC1 der PCA sämtlicher Qualitäts-Outputs nach der Variablenreduktion

Wie man erkennen kann, ergibt die Variablenselektion bei der PCA der Qualitäts-Outputs auf den ersten Blick keine ausgeprägtere Darstellung der Scores; die Gruppierungen sind in

dem neuen Scores-Plot **Abb. 3.32** nicht markanter feststellbar als etwa beim vorherigen Scores-Plot in **Abb. 3.30** - ganz im Gegenteil zum vorherigen Fall der Variablenselektion bei der PCA der Qualitäts-Inputs.

Bei dem neuen Loadings-Plot **Abb. 3.33** haben nun die übriggebliebenen Variablen generell höhere Loadings-Werte, und sind somit aussagekräftiger bei der Beschreibung der Daten geworden.

Die Bestimmung der relevantesten Variablen von PC1 bei dieser PCA wird anhand des Correlation Loadings Plot der ersten und zweiten Hauptkomponente PC1 und PC2 durchgeführt (**Abb. 3.34**).

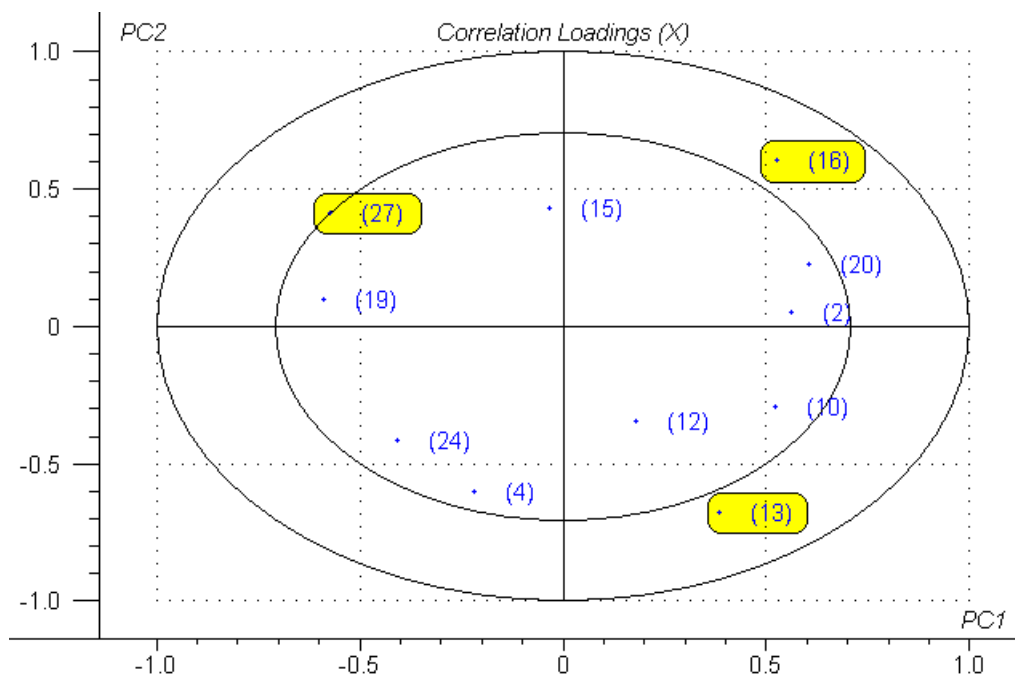


Abb. 3.34 Correlation Loadings Plot von PC1 und PC2 der PCA sämtlicher Qualitäts-Outputs nach der Variablenreduktion (relevanteste Variablen gelb markiert)

Tab. 3.7 Relevanteste Variablen der PCA sämtlicher Qualitäts-Outputs und deren Einfluss auf PC1

Relevanteste Variablen der PCA sämtlicher Qualitäts-Outputs		Einfluss auf PC1:	
		+	-
Zerfallszeit - unterster Wert	(Nr. 13)	x	
Freisetzung Wirkstoff X nach 30 min. - Durchschnittswert	(Nr. 16)	x	
Dicke	(Nr. 27)		x

Die anhand des Correlation Loadings Plot herausgeschälten relevantesten Variablen der ersten Hauptkomponente PC1 (**Tab. 3.7**) entsprechen in diesem Fall nicht ganz den Variablen mit den grössten Loadings-Werten der PC1 (vgl. hierzu **Abb. 3.33**, wo beinahe alle übriggebliebenen Variablen grosse Loadings-Werte aufweisen).

Dies ist auch ein Beispiel dafür, wie der Correlation Loadings Plot durch die skalenunabhängige Darstellung die Loadings-Faktoren der einzelnen Variablen aussagekräftiger darstellt, und so zuvor "versteckte" Informationen im Bezug auf die Wichtigkeit der Variablen sichtbar macht.

3.2.1.5 PCA Qualitätsattribute Teilgranulat A

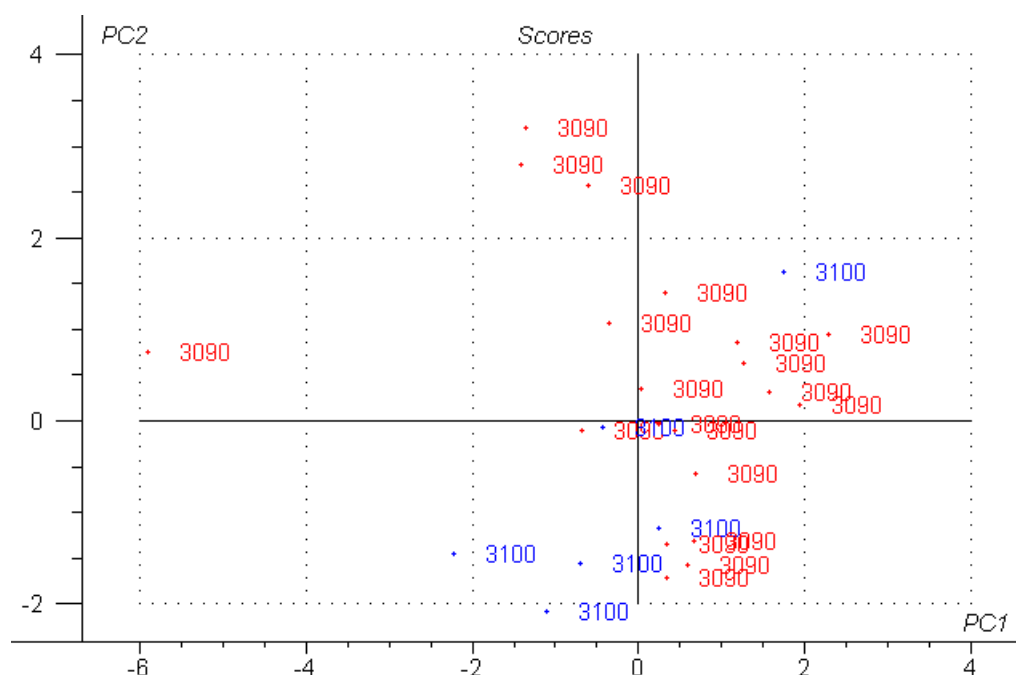


Abb. 3.35 Scores-Plot von PC1 und PC2 der PCA der Qualitätsattribute von Teilgranulat A (gruppiert nach eingesetzter Tablettierrmaschine FETTE 3100 oder FETTE 3090)

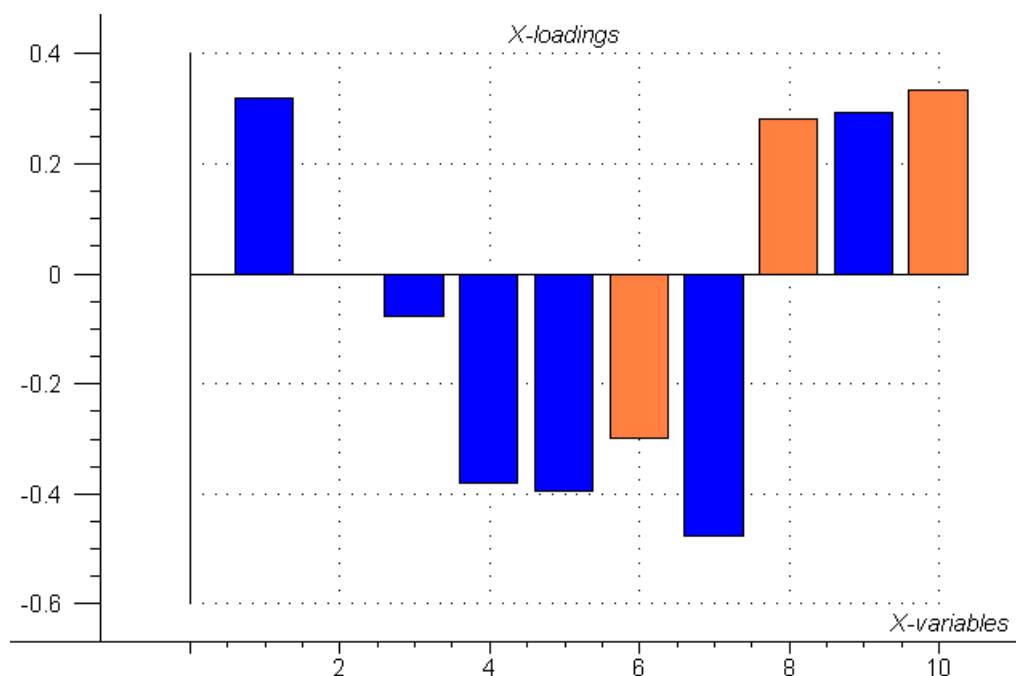


Abb. 3.36 Loadings-Plot von PC1 der PCA der Qualitätsattribute von Teilgranulat A (aussortierbare Variablen orange markiert)

Bei der Hauptkomponentenanalyse sämtlicher Qualitätsattribute von Teilgranulat A wurden

die Parameter Nr. 1 bis einschliesslich Nr. 7 sowie Nr. 20 bis und mit Nr. 22 aus **Abb. 2.14** analysiert. Dabei wurden zusätzlich die zu Teilgranulat A zugehörige Chargenbezeichnungen als Variable Nr. 1 miteinbezogen. Die Chargenbezeichnung der verpressten Charge gibt bei dieser PCA keine zusätzliche Information und wird sinnvollerweise zusammen mit den Parametern von Teilgranulat B oder der Tabletten mitberücksichtigt.

Die 9 Variablen⁷⁷ sind im Loadings-Plot (**Abb. 3.36**) der Reihe nach aufgelistet.

Der Loadings-Plot dieser PCA bestätigt die aus der vorherigen PCA aller Qualitätsattribute erkennbaren Korrelationen (vgl. hierzu **Tab. 3.3**):

- die beiden Variablen Trocknungszeit von Phase II sowie Trocknungszeit bis zum Endpunkt der absoluten Feuchte (Variable Nr. 6 und Nr. 7) korrelieren auch bei dieser PCA untereinander und
- die drei Variablen der Feuchte (Variablen Nr. 8, 9 und Nr. 10) korrelieren weiterhin.

Des weiteren ist in dem Loadings-Plot **Abb. 3.36** erkennbar, dass die Trocknungstemperatur des Granulates (Variable Nr. 7) negativ korreliert zu allen drei Variablen der absoluten Feuchte (Variable Nr. 8 bis Nr. 10) steht. Aus physikalischer Sicht ist dies auch einleuchtend, denn je länger man das Granulat trocknet, desto geringer wird die absolute Feuchte sein.

Anmerkung: Eine solche Interpretation ist allerdings nur möglich, wenn der Loadings-Plot eine kleine, überschaubare Anzahl Variablen beinhaltet. In der vorherigen PCA bei den Qualitäts-Inputs und -Outputs war eine solche Folgerung aufgrund der grösseren Menge an Variablen nicht so einfach möglich (vgl. hierzu **Kapitel 3.2.1.3** und **Kapitel 3.2.1.4**).

Wenn von den genannten Korrelationen die Variablen Nr. 6, 8 und Nr. 10 (**Abb. 3.36**, orange markiert) aussortiert⁷⁸, und ohne diese eliminierten Variablen nochmals eine PCA durchrechnen lässt, ergibt sich für die Scores und Loadings keine veränderte Darstellung; die Scores im neuen Plot (**Abb. 3.37**) sind nicht deutlicher gruppiert als vorhin, und die nicht aussortierten Loadings (**Abb. 3.38**) haben weiterhin dieselbe Struktur wie zuvor.

⁷⁷ Variable Nr. 2 (Produkttemperatur) besitzt konstante Werte und wird von *The Unscrambler*® bei der Analyse ausgelassen - vgl. hierzu **Kapitel 3.2.1.2**.

⁷⁸ Die bei dieser PCA aussortierten Variablen entsprechen denselben wie zuvor bei der PCA sämtlicher Qualitätsattribute. Vgl. hierzu auch **Tab. 3.3**.

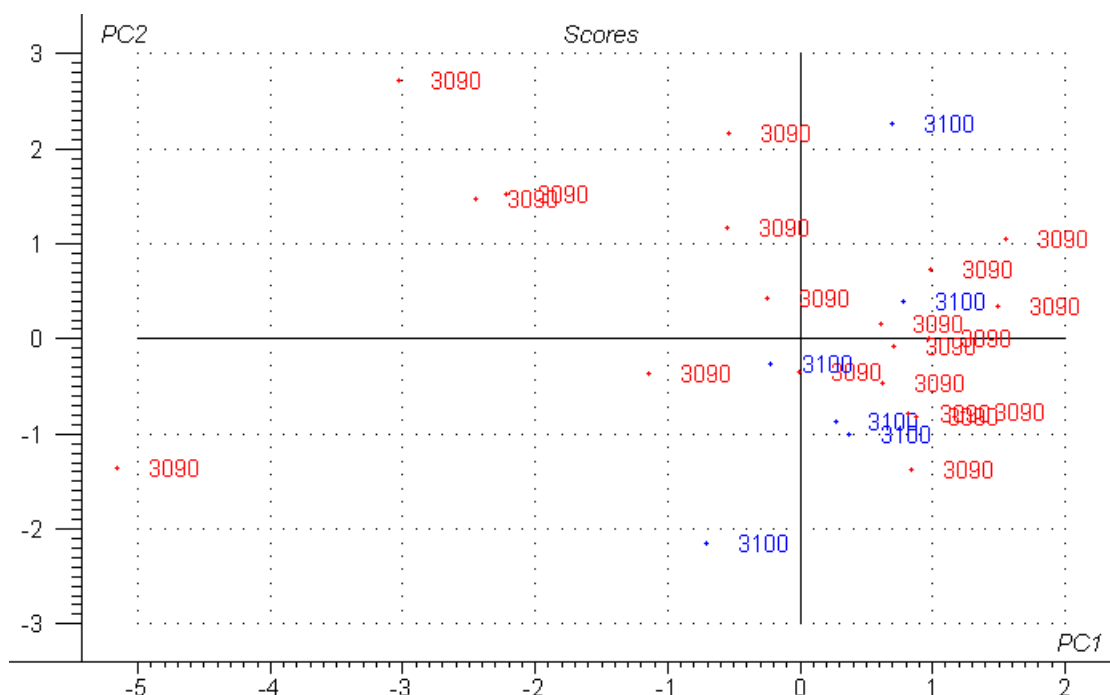


Abb. 3.37 Scores-Plot von PC1 und PC2 der PCA der Qualitätsattribute von Teilgranulat A nach der Variablenreduktion (gruppiert nach eingesetzter Tablettierrmaschine FETTE 3100 oder FETTE 3090)

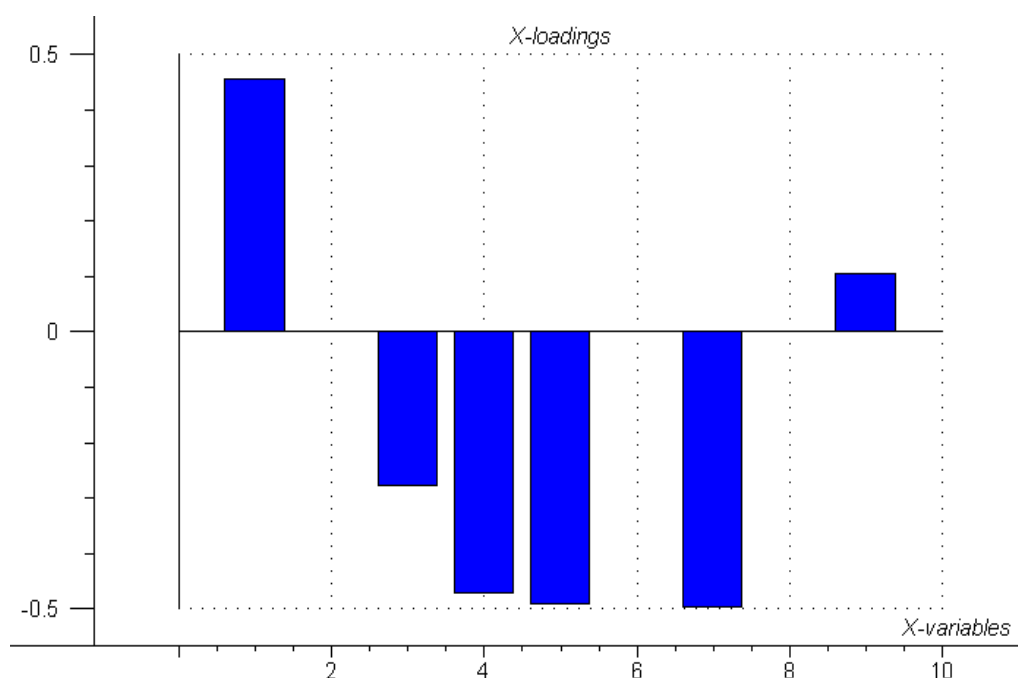


Abb. 3.38 Loadings-Plot von PC1 der PCA der Qualitätsattribute von Teilgranulat A nach der Variablenreduktion

Um die wichtigsten Variablen von PC1 bei dieser PCA aber genauer herauszuschälen zu können, wird der Correlation Loadings Plot der ersten und zweiten Hauptkomponente benötigt (**Abb. 3.39**).

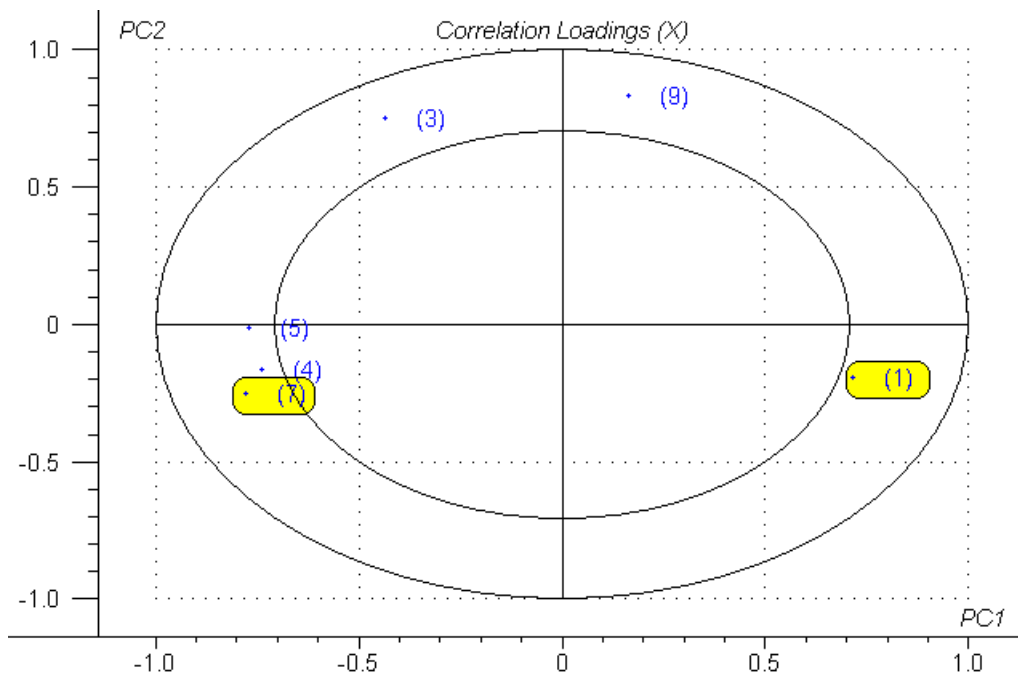


Abb. 3.39 Correlation Loadings Plot von PC1 und PC2 der PCA von Teilgranulat A nach der Variablenreduktion (relevanteste Variablen gelb markiert)

Da sämtliche Variablen im Correlation Loadings Plot im Ring der äusseren Ellipsen liegen, werden nur diejenigen Variablen als relevanteste von PC1 definiert, welche die grössten Projektionen auf PC1 aufweisen.

Tab. 3.8 Relevanteste Variablen der PCA von Teilgranulat A und deren Einfluss auf PC1

Relevanteste Variablen der PCA von Teilgranulat A		Einfluss auf PC1:	
		+	-
Batch-ID Teilgranulat A	(Nr. 1)	x	
Trocknungszeit Teilgranulat A bis Endpunkt abs. Feuchte	(Nr. 7)		x

Die anhand des Correlation Loadings Plot herausgeschälten relevanteste Variablen der ersten Hauptkomponente PC1 (**Tab. 3.8**) entsprechen genau den Variablen der PC1 mit den grössten Loadings-Werten (vgl. hierzu **Abb. 3.38**).

3.2.1.6 PCA Qualitätsattribute Teilgranulat B

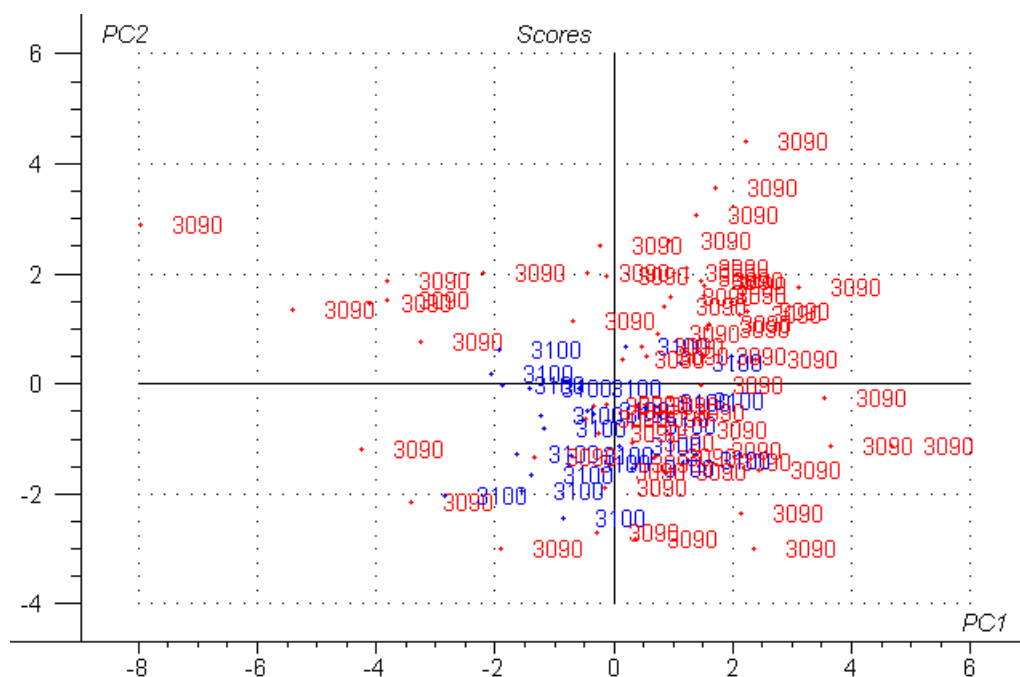


Abb. 3.40 Scores-Plot von PC1 und PC2 der PCA der Qualitätsattribute von Teilgranulat B (gruppiert nach eingesetzter Tablettiermaschine FETTE 3100 oder FETTE 3090)

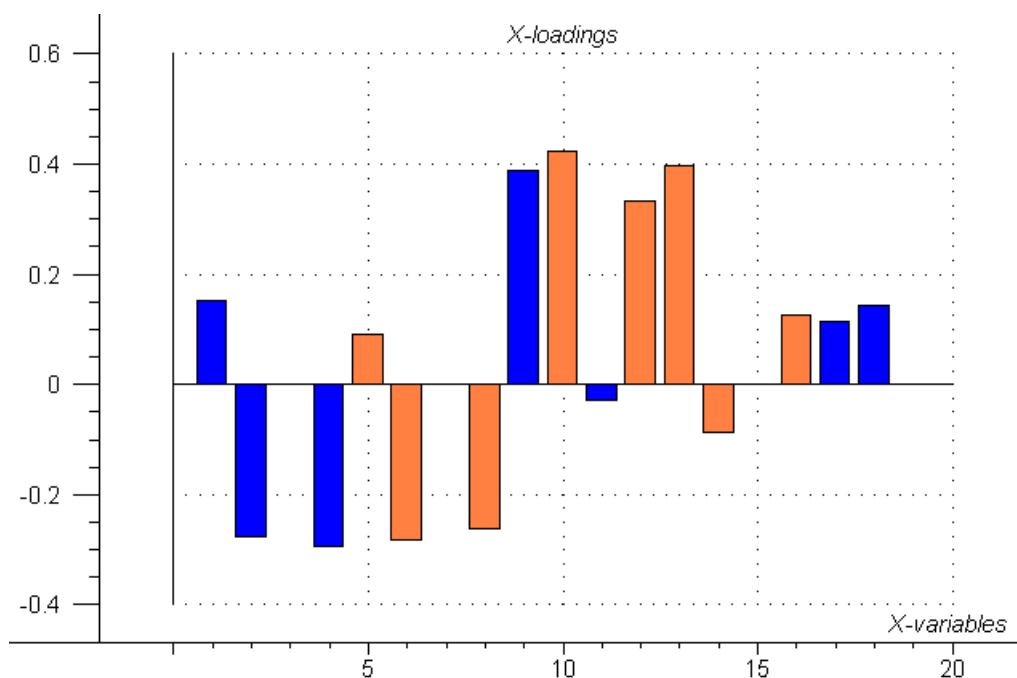


Abb. 3.41 Loadings-Plot von PC1 der PCA der Qualitätsattribute von Teilgranulat B (aussortierbare Variablen orange markiert)

Bei der Hauptkomponentenanalyse sämtlicher Qualitätsattribute von Teilgranulat B wurden

die Parameter Nr. 8 bis einschliesslich Nr. 15 sowie Nr. 23 bis und mit Nr. 31 (einschliesslich der Qualitäts-Outputs der pressfertigen Mischung) aus **Abb. 2.14** analysiert. Dabei wurde zusätzlich die Chargenbezeichnung der verpressten Charge als Variable Nr. 18 mitberücksichtigt. Die Chargenbezeichnung von Teilgranulat A wird sinnvollerweise, wie im vorherigen Kapitel, zusammen mit den Parametern von Teilgranulat A analysiert.

Die von *The Unscrambler*® analysierten 18 Variablen sind im Loadings-Plot (**Abb. 3.41**) der Reihe nach aufgelistet.

Der Loadings-Plot dieser PCA gibt keine neuen Erkenntnisse und bestätigt die aus der vorherigen PCA aller Qualitätsattribute erkennbaren Korrelationen (vgl. hierzu **Tab. 3.3**):

- die Qualitäts-Inputs von Ansatz 1 (Variablen Nr. 1, 2 und Nr. 4) korrelieren auch bei dieser PCA mit denen von Ansatz 2 (Variablen Nr. 5, 6 und Nr. 8),
- die Qualitäts-Outputs von Ansatz 1 (Variablen Nr. 9, 10 und Nr. 11) korrelieren auch hier mit denen von Ansatz 2 (Variablen Nr. 12, 13 und Nr. 14),
- die beiden Variablen der Leistungsaufnahme von Ansatz 1 (Variablen Nr. 9 und Nr. 10) korrelieren weiterhin und
- die abgelieferte Menge korreliert immer noch mit der Ausbeute (Variablen Nr. 16 und Nr. 17).

Einzig die bei der vorherigen PCA aller Qualitätsattribute beobachtete Korrelation der absoluten Feuchte von Ansatz 1 von Teilgranulat B (Variable Nr. 11) und der absoluten Feuchte der pressfertigen (PF) Mischung (Variable Nr. 15), ist aufgrund des verschwindend kleinen Loadings-Wert von Variable Nr. 15 in dem Plot der Loadings (**Abb. 3.41**) nicht erkennbar.

Wenn nun von den genannten Korrelationen die Variablen Nr. 5, 6, 8, 10, 12, 13, 14 und Nr. 16 (**Abb. 3.41**, orange markiert) aussortiert⁷⁹ werden, und ohne diese eliminierten Variablen eine weitere PCA durchgerechnet wird, ergibt sich für die Scores und Loadings eine etwas veränderte Darstellung.

⁷⁹ Die bei dieser PCA aussortierten Variablen entsprechen denselben wie zuvor bei der PCA sämtlicher Qualitätsattribute. Vgl. hierzu auch **Tab. 3.3**.

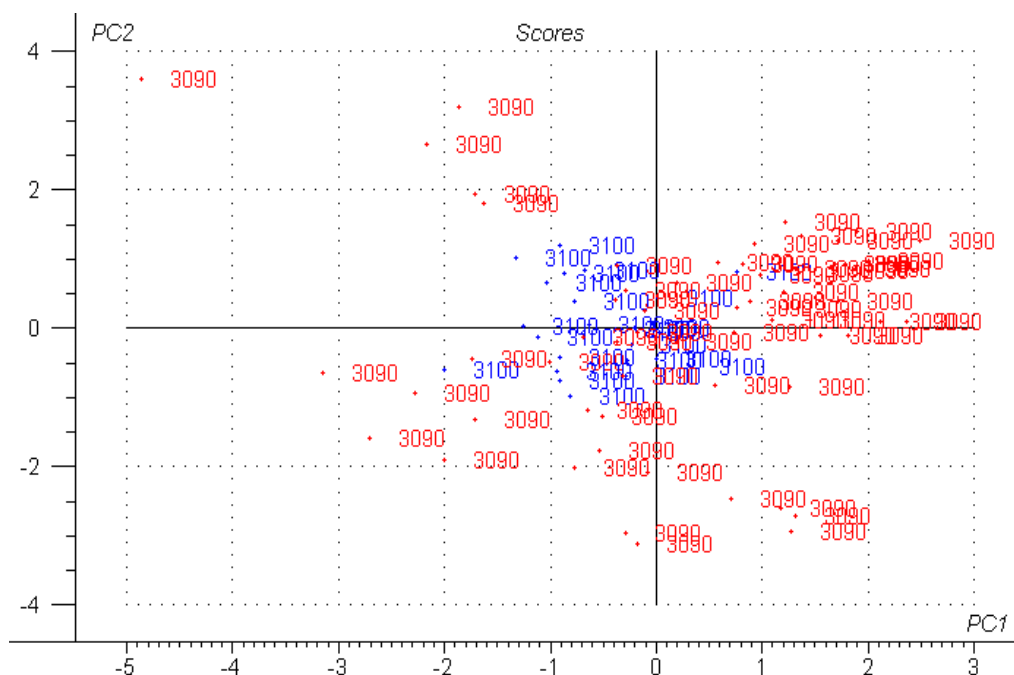


Abb. 3.42 Scores-Plot von PC1 und PC2 der PCA der Qualitätsattribute von Teilgranulat B nach der Variablenreduktion (gruppiert nach eingesetzter Tablettierrmaschine FETTE 3100 oder FETTE 3090)

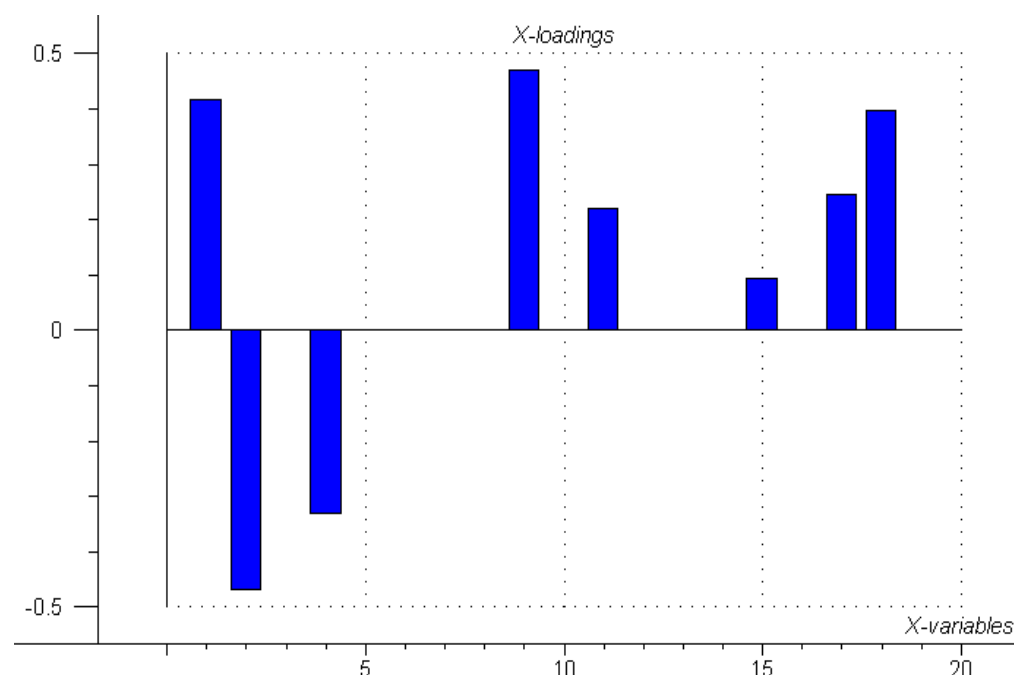


Abb. 3.43 Loadings-Plot von PC1 der PCA der Qualitätsattribute von Teilgranulat B nach der Variablenreduktion

In dem Loadings-Plot nach der Variablenreduktion (**Abb. 3.43**) ist jetzt erkennbar, dass wie zuvor die absolute Feuchte von Ansatz 1 (Variable Nr. 11) mit der absoluten Feuchte der

pressfertigen Mischung (Variable Nr. 15) korreliert. Variable Nr. 11 wird somit aussortiert und nochmals eine PCA ohne diese Variable durchgeführt.

Um die relevanten Variablen von PC1 bei dieser zuletzt durchgeführten PCA nun genau herauszuschälen zu können, wird der Correlation Loadings Plot von der ersten und zweiten Hauptkomponente benötigt (**Abb. 3.44**).

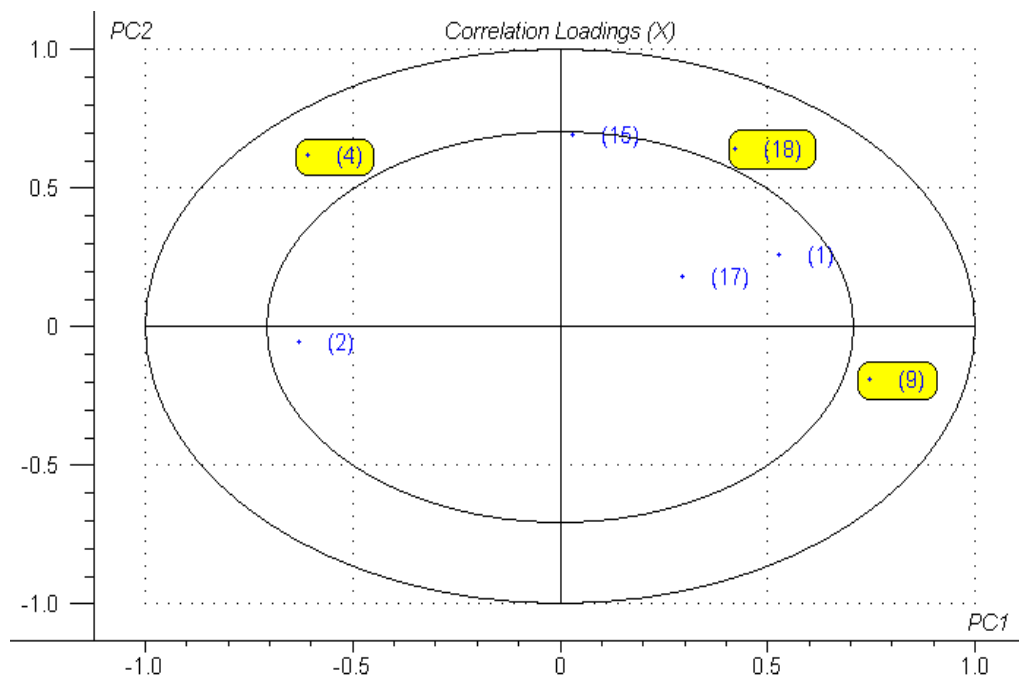


Abb. 3.44 Correlation Loadings Plot von PC1 und PC2 der PCA von Teilgranulat B nach der Variablenreduktion ohne aussortierte Variable Nr. 11 (relevanteste Variablen gelb markiert)

Tab. 3.9 Relevanteste Variablen der PCA von Teilgranulat A und deren Einfluss auf PC1

Relevanteste Variablen der PCA von Teilgranulat B		Einfluss auf PC1:	
		+	-
Leistungsaufnahme I - Ansatz 1	(Nr. 9)	x	
Batch-ID verpresste Charge	(Nr. 18)	x	
Trocknungszeit Teilgranulat B bis Endpunkt abs. Feuchte	(Nr. 4)		x

In **Tab. 3.9** sind die relevantesten Variablen bei dieser PCA von Teilgranulat B zusammengefasst.

Anhand des Correlation Loadings Plot der Hauptkomponente PC1 können drei relevante Variablen herausgeschält werden, welche auch in **Abb. 3.43** grosse Loadings-Werte hatten.

Variable Nr. 2 (Granulierzeit bis Endpunkt Leistungsaufnahme - Ansatz 1), welche zuvor einen grossen Loadings-Wert hatte, fällt in **Abb. 3.44** nun allerdings in die innere Ellipse und trägt somit im Endeffekt wenig bei der Beschreibung der Varianz bei.

3.2.1.7 PCA Qualitätsattribute Tabletten

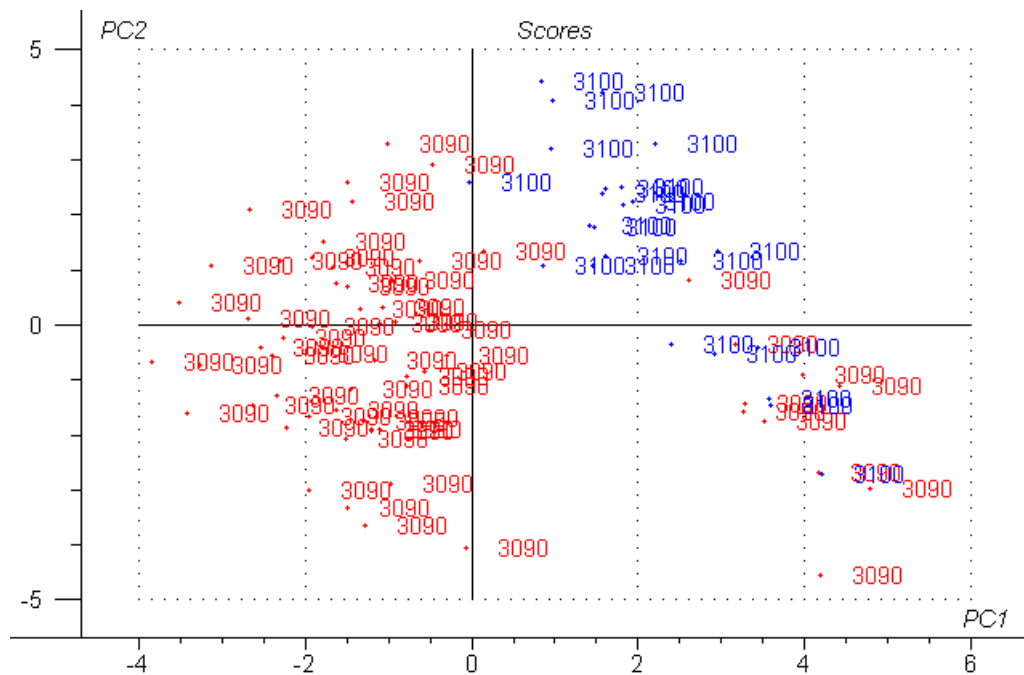


Abb. 3.45 Scores-Plot von PC1 und PC2 der PCA der Qualitätsattribute der Tabletten (gruppiert nach eingesetzter Tablettiermaschine FETTE 3100 oder FETTE 3090)

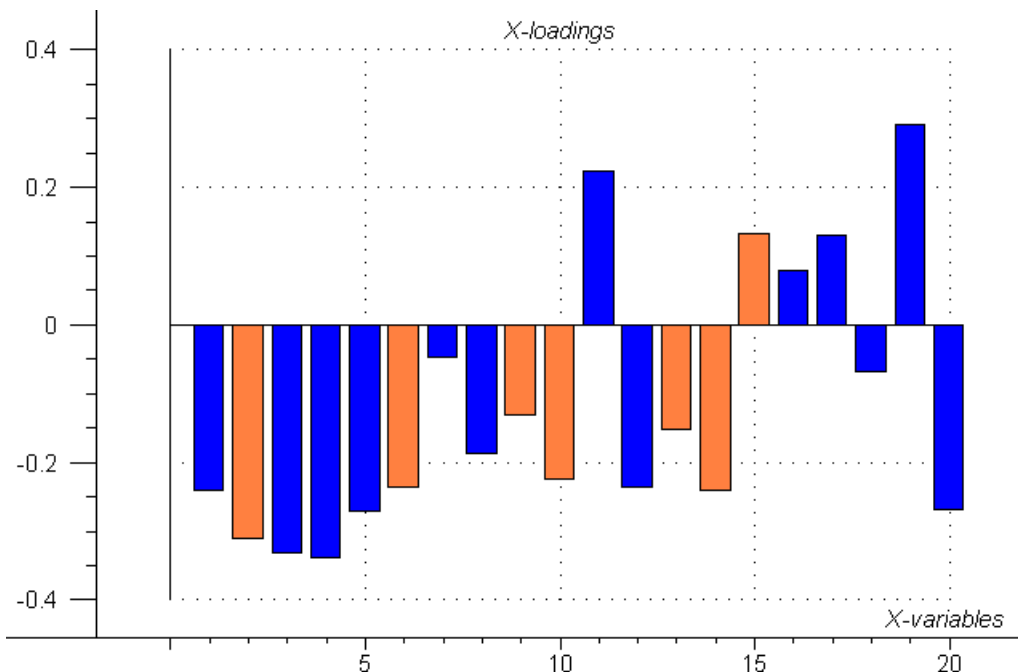


Abb. 3.46 Loadings-Plot von PC1 der PCA der Qualitätsattribute der Tabletten (aussortierbare Variablen orange markiert)

Bei der Hauptkomponentenanalyse sämtlicher Qualitätsattribute der Tabletten wurden die

Parameter Nr. 16 bis einschliesslich Nr. 19 sowie Nr. 32 bis und mit Nr. 46 aus **Abb. 2.14** analysiert. Dabei wurde zusätzlich die Chargenbezeichnung der verpressten Charge als Variable Nr. 20 mitberücksichtigt.

Die 20 Variablen sind im Loadings-Plot (**Abb. 3.46**) der Reihe nach aufgelistet.

Der Loadings-Plot dieser PCA gibt keine neuen Erkenntnisse und bestätigt die aus der vorherigen PCA aller Qualitätsattribute erkennbaren Korrelationen (vgl. hierzu **Tab. 3.3**):

- die Presskraft der linken und der rechten Pressstation (Variablen Nr. 2 und Nr. 3) korrelieren erwartungsgemäss auch bei dieser PCA,
- weiterhin korrelieren die beiden Variablen der Zerfallszeiten (Variablen Nr. 5 und Nr. 6),
- die Wirkstofffreisetzungen (Variable Nr. 8, Nr. 9 und Nr. 10 sowie Variable Nr. 12, Nr. 13 und Nr. 14) korrelieren immer noch untereinander,
- das Gewicht korreliert weiterhin mit der Dicke der Tablette (Variable Nr. 15 und Nr. 19).

Einzig die drei Variablen der Härte (Variable Nr. 16, Nr. 17 und Nr. 18) korrelieren jetzt bei dieser PCA nicht mehr alle untereinander: der oberste Wert der Härte (Variable Nr. 18) ist zu dem untersten Wert (Variable Nr. 17) sowie zu dem mittleren Wert (Variable Nr. 16) negativ korreliert und besitzt einen negativen Anteil an der erklärten Varianz. Diese drei Variablen werden deshalb nicht aussortiert.

Wenn man nun von den genannten Korrelationen die Variablen Nr. 2, 6, 9, 10, 13, 14 und Nr. 15 (**Abb. 3.46**, orange markiert) aussortiert⁸⁰, und ohne diese eliminierten Variablen eine weitere PCA durchrechnet, ergibt sich für die Scores und Loadings die beiden untenstehenden Abbildungen.

⁸⁰ Die bei dieser PCA aussortierten Variablen entsprechen denselben wie zuvor bei der PCA sämtlicher Qualitätsattribute. Vgl. hierzu **Tab. 3.3**.
Bei der Wirkstofffreisetzung wird entsprechend der vorherigen PCA aller Qualitätsattribute der mittlere Wert genommen und der oberste und unterste Wert aussortiert.

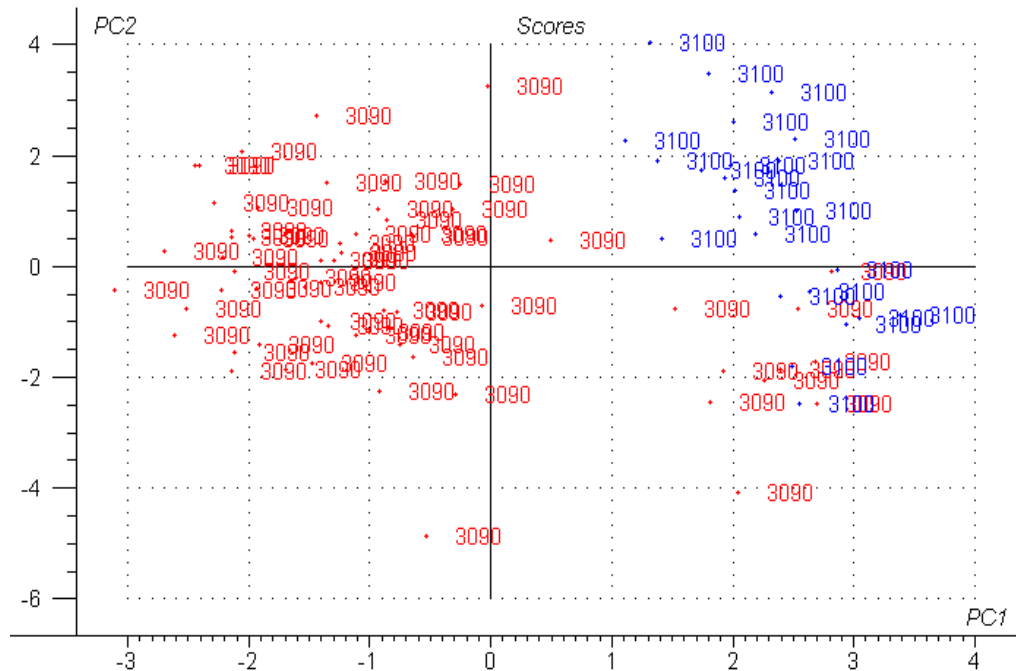


Abb. 3.47 Scores-Plot von PC1 und PC2 der PCA der Qualitätsattribute der Tabletten nach der Variablenreduktion (gruppiert nach eingesetzter Tablettiermaschine FETTE 3100 oder FETTE 3090)

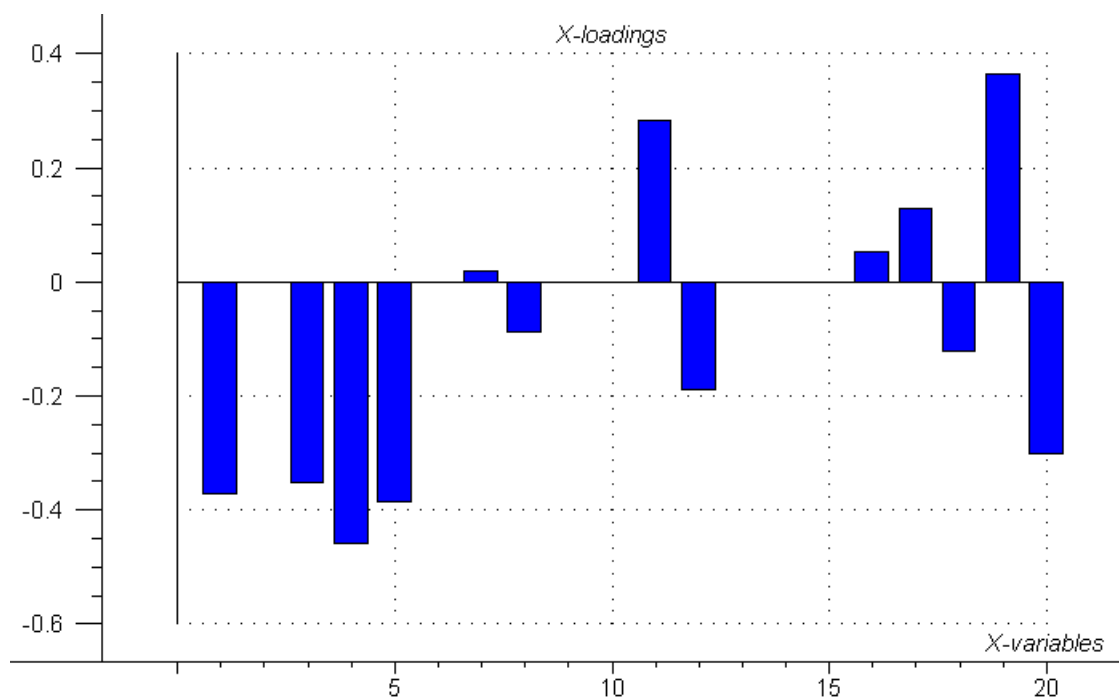


Abb. 3.48 Loadings-Plot von PC1 der PCA der Qualitätsattribute der Tabletten nach der Variablenreduktion

Die Variablenselektion bei der PCA der Qualitätsattribute der Tabletten ergibt eine ausgeprägtere Darstellung der Scores; die Gruppierungen sind in dem neuen Scores-Plot **Abb.**

3.47 deutlicher feststellbar als beim vorherigen Scores-Plot in **Abb. 3.45**. Vor allem die “Objektgruppe FETTE 3100” bildet sich nun etwas ausgeprägter und lässt sich so deutlicher zu den restlichen Objekten abgrenzen.

In dem neuen Loadings-Plot nach der Variablenreduktion (**Abb. 3.48**) ist nun erkennbar, dass wie zuvor, die absolute Feuchte von Ansatz 1 (Variable Nr. 11) mit der absoluten Feuchte der pressfertigen Mischung (Variable Nr. 15) korreliert. Dies wurde erst ersichtlich, nachdem die Variablenselektion durchgeführt wurde.

Um die relevanten Variablen bei dieser PCA nun genau herauszuschälen zu können, benötigt man den Correlation Loadings Plot der ersten und zweiten Hauptkomponente (**Abb. 3.49**).

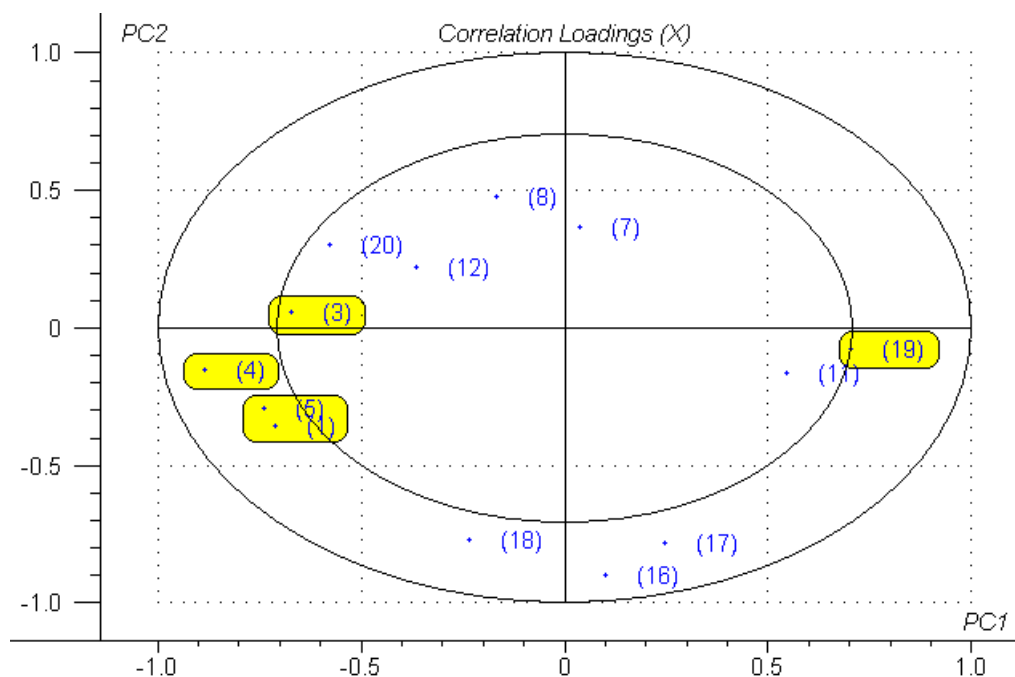


Abb. 3.49 Correlation Loadings Plot von PC1 und PC2 der PCA der Tabletten nach der Variablenreduktion (relevanteste Variablen gelb markiert)

Tab. 3.10 Relevanteste Variablen der PCA der Tabletten und deren Einfluss auf PC1

Relevanteste Variablen der PCA der Tabletten		Einfluss auf PC1:	
		+	-
Dicke - Durchschnittswert	(Nr. 19)	x	
Verwendete Tablettiermaschine (FETTE 3100: Ja / Nein)	(Nr. 1)		x
Presskraft rechts	(Nr. 3)		x
Leistung Tablettiermaschine	(Nr. 4)		x
Zerfallszeit - unterster Wert	(Nr. 5)		x

Die Batch-ID der verpressten Charge (Variable Nr. 20) wird im Correlation Loadings Plot knapp im Bereich der inneren Ellipse angezeigt und trägt somit etwas weniger bei der Beschreibung der Varianz bei als die Variablen in der Ring der äusseren Ellipsen.

Das bedeutet, dass die Chargenbezeichnung bei der Analyse der Parameter der Tabletten keine grosse Varianz beiträgt und somit der grösste Teil der Gesamtvarianz durch die vorhandenen Variablen erklärt werden kann.

Anhand des Correlation Loadings Plot der Hauptkomponente PC1 konnten die in **Tab. 3.10** aufgeführten Variablen als relevant definiert werden. Diese Variablen haben auch in **Abb. 3.48** grosse Loadings-Werte.

3.2.1.8 Zusammenfassung der Erkenntnisse

In der Hauptkomponentenanalyse mit sämtlichen Qualitätsattributen (vgl. hierzu Übersicht in **Tab. 2.2**) konnten anhand der Hotelling T²-Ellipse die beiden Chargen 1582 und 1583 eindeutig als Ausreisser klassifiziert werden. Sie wurden somit in der **Objektselektion** aus der Datenbasis für die weiteren Hauptkomponentenanalysen aussortiert.

Des weiteren konnte man erkennen, dass die Objekte bzw. Produktionschargen zwei Gruppen bilden: eine mit der Tablettiermaschine FETTE 3090 produzierten Chargen und eine andere Gruppe mit den mit der FETTE 3100 produzierten Batches.



Dabei konnte gezeigt werden, dass bei den mit der Tablettiermaschine FETTE 3100 produzierten Chargen die Dicke einen überdurchschnittlich positiven Anteil aufweist. Offenbar ist die Dicke bei den Chargen, welche mit der FETTE 3100 produziert werden verhältnismässig grösser als bei denjenigen Chargen, welche mit der FETTE 3090 verpresst wurden.

Des weiteren übt neben der Chargenbezeichnung von Teilgranulat A, offenbar auch die Presskraft sowie die Leistung und die Chargenbezeichnung der verpressten Chargen einen negativeren Einfluss auf die mit der FETTE 3100 produzierten Chargen aus als auf die mit der FETTE 3090 verpressten Batches.

In den übrigen Hauptkomponentenanalysen (vgl. hierzu Übersicht in **Tab. 2.2**) konnte man erkennen, ob Qualitätsattribute relevanter sind, oder ob sie bei der **Variablenselektion** aufgrund der geringen Relevanz oder der Korrelationen mit anderen Qualitätsattributen eliminiert werden können.

Untenstehend sind in **Tab. 3.11** sämtliche Qualitätsattribute⁸¹ tabellarisch aufgelistet mit der Kennzeichnung, ob sie in einer der durchgeführten PCA *eliminiert* oder als *überdurchschnittlich relevant* herausgeschält werden konnten (die durchschnittlich sowie unterdurchschnittlich relevanten Qualitätsattribute werden nicht gekennzeichnet).

Legende Tabelleninhalt:

-  Qualitätsattribut war bei PCA überdurchschnittlich relevant
-  Qualitätsattribut konnte bei PCA aussortiert werden
- n.a. Qualitätsattribut war bei PCA nicht berücksichtigt

⁸¹ Die Qualitätsattribute Nr. 2, Nr. 10 und Nr. 14 (Produkt- / Zulufttemperatur), wurden in der Auflistung wegen der fehlenden Varianz weggelassen (vgl. hierzu **Kapitel 3.2.1.2**).

Tab. 3.11 Resultate aus der Untersuchung aller Hauptkomponentenanalysen:
Variablenselektion durch Reduktion der weniger relevanten Variablen

Bezeichnung Qualitätsattribut	Durchgeführte Hauptkomponentenanalyse:					
	PCA AII	PCA AII- Inputs	PCA AII- Outputs	PCA A	PCA B	PCA Tab
Qualitäts-Input - Chargenbezeichnungen:						
Batch-ID Teilgranulat A	⌚	⌚	n.a.	⌚	n.a.	n.a.
Batch-ID verpresste Charge	⌚	⌚	n.a.	n.a.	⌚	
Qualitäts-Inputs - Granulierung, Teilgranulat A:						
Granulierzeit Phase I			n.a.		n.a.	n.a.
Trocknungszeit Phase I			n.a.		n.a.	n.a.
Granulierzeit Phase II			n.a.		n.a.	n.a.
Trocknungszeit Phase II	✂	✂	n.a.	✂	n.a.	n.a.
Trocknungszeit bis Endpunkt abs. Feuchte	⌚	⌚	n.a.	⌚	n.a.	n.a.
Qualitäts-Inputs - Granulierung, Teilgranulat B (Ansatz 1 und Ansatz 2):						
Granulierzeit bis Endpunkt Dauer - Ansatz 1			n.a.	n.a.		n.a.
Granulierzeit bis Endpunkt Leistungsaufnahme - Ansatz 1			n.a.	n.a.		n.a.
Trocknungszeit bis Endpunkt abs. Feuchte - Ansatz 1			n.a.	n.a.	⌚	n.a.
Granulierzeit bis Endpunkt Dauer - Ansatz 2	✂	✂	n.a.	n.a.	✂	n.a.
Granulierzeit bis Endpunkt Leistungsaufnahme - Ansatz 2	✂	✂	n.a.	n.a.	✂	n.a.
Trocknungszeit bis Endpunkt abs. Feuchte - Ansatz 2	✂	✂	n.a.	n.a.	✂	n.a.

Tab. 3.11 Resultate aus der Untersuchung aller Hauptkomponentenanalysen:
Variablenselektion durch Reduktion der weniger relevanten Variablen

Bezeichnung Qualitätsattribut	Durchgeführte Hauptkomponentenanalyse:					
	PCA All	PCA All- Inputs	PCA All- Outputs	PCA A	PCA B	PCA Tab
Qualitäts-Inputs - Tablettierung:						
Verwendete Tablettiermaschine (FETTE 3100: Ja / Nein)			n.a.	n.a.	n.a.	ⓘ
Presskraft links	✂	✂	n.a.	n.a.	n.a.	✂
Presskraft rechts	ⓘ	ⓘ	n.a.	n.a.	n.a.	ⓘ
Leistung Tablettiermaschine	ⓘ	ⓘ	n.a.	n.a.	n.a.	ⓘ
Qualitäts-Outputs - Granulierung, Teilgranulat A:						
abs. Feuchte vor Sieben	✂	n.a.	✂	✂	n.a.	n.a.
abs. Feuchte nach Sieben		n.a.			n.a.	n.a.
abs. Feuchte nach Mischen	✂	n.a.	✂	✂	n.a.	n.a.
Qualitäts-Output - Granulierung, Teilgranulat B (Ansatz 1 und Ansatz 2):						
Leistungsaufnahme I - Ansatz 1		n.a.		n.a.	ⓘ	n.a.
Leistungsaufnahme II - Ansatz 1	✂	n.a.	✂	n.a.	✂	n.a.
abs. Feuchte - Ansatz 1	✂	n.a.	✂	n.a.	✂	n.a.
Leistungsaufnahme I - Ansatz 2	✂	n.a.	✂	n.a.	✂	n.a.
Leistungsaufnahme II - Ansatz 2	✂	n.a.	✂	n.a.	✂	n.a.
abs. Feuchte - Ansatz 2	✂	n.a.	✂	n.a.	✂	n.a.
abs. Feuchte - PF		n.a.		n.a.		n.a.
abgelieferte Menge - PF	✂	n.a.	✂	n.a.	✂	n.a.
Ausbeute - PF		n.a.		n.a.		n.a.

Tab. 3.11 Resultate aus der Untersuchung aller Hauptkomponentenanalysen:
Variablenselektion durch Reduktion der weniger relevanten Variablen

Bezeichnung Qualitätsattribut	Durchgeführte Hauptkomponentenanalyse:					
	PCA All	PCA All- Inputs	PCA All- Outputs	PCA A	PCA B	PCA Tab
Qualitäts-Output - Tablettierung:						
Zerfallszeit - unterster Wert	⌚	n.a.	⌚	n.a.	n.a.	⌚
Zerfallszeit - oberster Wert	✂	n.a.	✂	n.a.	n.a.	✂
Gehalt Wirkstoff X		n.a.		n.a.	n.a.	
Freisetzung Wirkstoff X nach 30 Min. - Durchschnittswert		n.a.	⌚	n.a.	n.a.	
Freisetzung Wirkstoff X nach 30 Min. - unterster Wert	✂	n.a.	✂	n.a.	n.a.	✂
Freisetzung Wirkstoff X nach 30 Min. - oberster Wert	✂	n.a.	✂	n.a.	n.a.	✂
Gehalt Wirkstoff Y		n.a.		n.a.	n.a.	
Freisetzung Wirkstoff Y nach 30 Min. - Durchschnittswert		n.a.		n.a.	n.a.	
Freisetzung Wirkstoff Y nach 30 Min. - unterster Wert	✂	n.a.	✂	n.a.	n.a.	✂
Freisetzung Wirkstoff Y nach 30 Min. - oberster Wert	✂	n.a.	✂	n.a.	n.a.	✂
Gewicht - Durchschnittswert	✂	n.a.	✂	n.a.	n.a.	✂
Härte - Durchschnittswert		n.a.		n.a.	n.a.	
Härte - unterster Wert	✂	n.a.	✂	n.a.	n.a.	
Härte - oberster Wert	✂	n.a.	✂	n.a.	n.a.	
Dicke - Durchschnittswert	⌚	n.a.	⌚	n.a.	n.a.	⌚

Die Zusammenfassung der Erkenntnisse aus den vorherigen durchgeführten Hauptkomponentenanalysen zeigt, dass die in der *PCA sämtlicher Qualitätsattribute* (PCA All) herausgeschälten relevanten Qualitätsattribute auch in den verfeinerten Hauptkomponentenanalysen (PCA All-Inputs, PCA All-Outputs, PCA A, PCA B sowie PCA Tab) als relevant herauskristallisiert werden konnten. Sie sind in **Tab. 3.11** rot markiert und umrahmt.

Zusätzlich zu diesen Qualitätsattributen wurden noch folgende Parameter als relevant bestimmt (vgl. hierzu auch **Kapitel 3.2.1.4** bzw. **Kapitel 3.2.1.6**):

- in der PCA aller Qualitäts-Outputs (PCA All-Outputs) der *Durchschnittswert der Freisetzung von Wirkstoff X*
- in der PCA von Teilgranulat B (PCA B) bei Ansatz 1 die *Trocknungszeit bis Endpunkt der Leistungsaufnahme* sowie die *Leistungsaufnahme I* und
- in der PCA der Tabletten (PCA Tab) die *verwendete Tablettiermaschine*.

Diese zusätzlichen relevanten Qualitätsattribute sind in **Tab. 3.11** blau hervorgehoben und umrahmt.

Die Menge der zu Beginn gewählten Qualitätsattribute (vgl. hierzu **Kapitel 2.2.2.1**) konnte durch die unterschiedlichen, durchgeführten Hauptkomponentenanalysen auf einige wenige wirklich relevante reduziert werden: sie sind in **Tab. 3.12** für die Qualitäts-Inputs und in **Tab. 3.13** für die Qualitäts-Outputs nochmals zusammengefasst.

Tab. 3.12 Relevanteste Qualitätsattribute aus den Qualitäts-Inputs

Relevanteste Qualitätsattribute der Qualitäts-Inputs

- Batch-ID Teilgranulat A
- Batch-ID verpresste Charge
- Trocknungszeit Teilgranulat A bis Endpunkt abs. Feuchte
- Trocknungszeit Teilgranulat B bis Endpunkt abs. Feuchte (von Ansatz 1) **[*]**
- verwendete Tablettiermaschine
- Presskraft (Links) **[*]**
- Leistung Tablettiermaschine

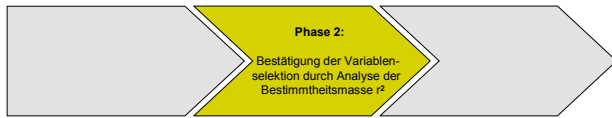
Tab. 3.13 Relevanteste Qualitätsattribute aus den Qualitäts-Outputs

Relevanteste Qualitätsattribute der Qualitäts-Outputs

- Leistungsaufnahme I Teilgranulat B von Ansatz 1
- Zerfallszeit (- unterster Wert) **[*]**
- Freisetzung Wirkstoff X (nach 30 Min. - Durchschnittswert) **[*]**
- Dicke (- Durchschnittswert) **[*]**

[*] Aufgrund der starken Korrelationen zwischen Ansatz 1 und Ansatz 2 von Teilgranulat B sowie zwischen der Presskraft Rechts und Links, und um die Benennung der relevanten Qualitätsattribute einfacher und verständlicher zu machen, wird in der Regressionsanalyse (**Kapitel 3.2.3**) bei den Bezeichnungen dieser Qualitätsattribute der Suffix mit der genauen Umschreibung in den Klammern weggelassen.

3.2.2 Bestimmung linearer Abhängigkeiten durch das Bestimmtheitsmass



Die Qualitätsattribute wurden dann auf ihre gegenseitigen Zusammenhänge hin untersucht. Dazu wurden in *Microsoft® Excel 2002* in einer Matrix (**Abb. 3.50**) die Werte

sämtliche Qualitätsattribute einander gegenübergestellt und jeweils das *Bestimmtheitsmass r^2 der möglichen Kombinationen eines Paares von Variablen* berechnet.

Auf diese Art konnte untersucht werden, ob zwischen zwei Qualitätsattributen eine Beziehung und lineare Abhängigkeit besteht und wie ausgeprägt sie ist.

Die Untersuchung der linearen Abhängigkeiten der einzelnen Qualitätsattribute sollte dabei auch die Erkenntnisse der vorherigen Untersuchung der Hauptkomponentenanalysen widerspiegeln; in **Kapitel 3.2.1** wurde diesbezüglich bereits dargelegt, welche Qualitätsattribute relevant sind und einen wesentlichen Beitrag an der erklärten Varianz liefern.

Die Variablenkombinationen dieser relevanten Qualitätsattribute müssten somit bei den linearen Abhängigkeiten einen verhältnismässig grossen Wert von Bestimmtheitsmassen liefern. Dies würde dann die entsprechenden hohen Loadings-Werte dieser relevantesten Qualitätsattribute bestätigen, was ja bekanntlich den Grad der erklärten Varianz beschreibt.

Da die Berechnungen des Bestimmtheitsmasses nicht gerichtet sind (vgl. hierzu **Kapitel 2.2.4**), ist die Matrix aus den Kombinationen der Qualitätsattribute und deren Bestimmtheitsmasse eine *symmetrische Matrix*, bei der die Anzahl Spalten gleich der Anzahl Zeilen sind: Die Werte links von der Hauptdiagonale sind somit *identisch* mit den Werten rechts davon.⁸²

Aus diesem Grunde wurden nur die Werte *rechts der Hauptdiagonalen* in die Analyse mit einbezogen. Die Werte links der Hautdiagonalen können ignoriert werden, da sie aufgrund der Redundanz zu der Werten rechts der Hauptdiagonalen dieselbe Aussage liefern - sie sind in der Matrix **Abb. 3.50 grau** hinterlegt.

Des weiteren sind auch die Variablen mit den konstanten Werten *grau* hinterlegt und wurden in die Untersuchung der linearen Abhängigkeiten nicht mit einbezogen.⁸³

In der Hauptdiagonale selbst, wo jeweils die Kombinationen der selben Variablen aufgeführt

⁸² Definition in Handl03, S. 408

sind, betragen die Werte des Bestimmtheitsmass r^2 allesamt 1, was die vollständige lineare Abhängigkeit zwischen den Werten dieser identischen Variablen erklärt (diese Werte sind nicht von Interesse, da sie keine Kombination zweier verschiedener Variablen darstellen).

Die Werte in der Matrix konnten somit in 3 *Quadranten*⁸⁴ unterteilt werden, welche separat untersucht wurden:

- *Quadrant I oben links*, wo die Q-Inputs untereinander gegenübergestellt sind,
- *Quadrant II oben rechts*, wo die Q-Inputs den Q-Outputs gegenübergestellt sind sowie
- *Quadrant III unten rechts*, wo die Q-Outputs untereinander gegenübergestellt sind.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Untersuchung dieser drei Quadranten dargestellt, wobei dabei in erster Linie die Kombinationen der zuvor als relevant⁸⁵ eingestuften Qualitätsindikatoren (vgl. **Tab. 3.12** und **Tab. 3.13**) durchleuchtet wurden.

Von den Paaren der Qualitätsattribute wurden jeweils diejenigen herausgestrichen und markiert, welche ein *Bestimmtheitsmass* r^2 von *mindestens 0.1* aufweisen⁸⁶: bei solchen Kombinationen beträgt die Korrelation der entsprechenden Qualitätsattributen somit mehr als 10%, was im Vergleich zu den übrigen Korrelationen überdurchschnittlich gross ist und daher als wesentlich bezeichnet werden kann.

- dabei werden die Bestimmtheitsmasse solcher wesentlichen Kombinationen, wo mindestens ein relevantes Qualitätsattribut beteiligt ist, in den Quadranten **gelb markiert**,
- Variablenkombinationen wo kein relevantes Qualitätsattribut beteiligt ist, in den Quadranten **hellblau markiert** und
- sonstige Auffälligkeiten bei der Beobachtung der Korrelationen der verschiedenen Quadranten **rosa markiert**.

⁸³ Wie bereits in **Kapitel 3.2.1.2** dargelegt, weisen Variablen mit konstanten Werten in ihrer Datenmenge keine Varianz auf und können somit bei den Hauptkomponentenanalysen weggelassen werden.

⁸⁴ Der Quadrant unten links kann wegen der wertmässigen Redundanz zu Quadrant II in der Untersuchung weggelassen werden.

⁸⁵ Die relevanten Qualitätsattribute sind in den folgenden Ausschnitten der Quadranten in *roter Schrift* aufgeführt.

⁸⁶ Dem Wert 0.1 für das Bestimmtheitsmass r^2 kommt sonst keine spezielle Bedeutung zu; er dient lediglich zur (wertmässigen) Abgrenzung der wesentlichen Korrelationen von den unwesentlichen.

Abb. 3.50 Matrix mit Bestimmtheitsmass r^2 sämtlicher Kombinationen (Paare) der Qualitätsattribute

3.2.2.1 Quadrant I: paarweise Gegenüberstellung der Qualitäts-Inputs

			Q-INPUTS																				
					Teilgranulat A						Teilgranulat B						Tabletten						
					Batch-ID verpresste Charge	Batch-ID Teilgranulat A	Produkttemperatur (konstant)	Granulierzeit Phase I	Trocknungszeit Phase I	Granulierzeit Phase II	Trocknungszeit Phase II	Trocknungszeit bis Endpunkt abs. Feuchte	Granulierzeit bis Endpunkt Dauer - Ansatz 1	Granulierzeit bis Endpunkt Leistungsaufnahme - Ansatz 1	Zulufttemperatur - Ansatz 1 (konstant)	Trocknungszeit bis Endpunkt abs. Feuchte - Ansatz 1	Granulierzeit bis Endpunkt Dauer - Ansatz 2	Granulierzeit bis Endpunkt Leistungsaufnahme - Ansatz 2	Zulufttemperatur - Ansatz 2 (konstant)	Trocknungszeit bis Endpunkt abs. Feuchte - Ansatz 2	verwendete Tablettiermaschine: FETTE 3100 Ja / Nein	Presskraft links	Presskraft rechts
Q-INPUTS	Batch-ID verpresste Charge		1	0.9899		0.1213	0.2152	0.0376	0.0127	0.2384	0.0624	0.0221		0.0124	0.0444	0.0089		0.0005	0.0042	0.2992	0.2787	0.0992	
	Batch-ID Teilgranulat A		0.99	1		0.1296	0.2273	0.0372	0.0084	0.228	0.0566	0.0236		0.011	0.0382	0.0105		0.0008	0.0018	0.2694	0.2567	0.0858	
	Produkttemperatur [°C] (konstant)																						
	Granulierzeit Phase I		0.121	0.1296		1	0.039	0.1102	0.0194	0.0016	0.0103	0.0023		0.1869	3E-05	0.0095		0.0318	0.0092	0.0087	0.0293	0.0446	
	Trocknungszeit Phase I		0.215	0.2273		0.039	1	0.2023	0.1752	0.1199	0.0311	0.0036		0.0862	0.042	0.0063		0.0869	0.0007	0.065	0.0959	0.0693	
	Granulierzeit Phase II		0.038	0.0372		0.1102	0.2023	1	0.1815	0.4182	0.0601	0.0006		0.0558	0.0491	0.0015		0.0429	0.048	0.0448	0.0557	0.0051	
	Trocknungszeit Phase II		0.013	0.0084		0.0194	0.1752	0.1815	1	0.0988	0.255	0.0053		0.0234	0.2611	0.0087		0.0671	0.0641	0.1511	0.1038	0.1589	
	Trocknungszeit bis Endpunkt abs. Feuchte		0.238	0.228		0.0016	0.1199	0.4182	0.0988	1	0.0038	0.0072		0.1161	0.0046	0.0082		0.0592	0.0037	0.3092	0.3361	0.0276	
	Granulierzeit bis Endpunkt Dauer - Ansatz 1		0.062	0.0566		0.0103	0.0311	0.0601	0.255	0.0038	1	0.0287		0.0294	0.6397	0.0288		0.0079	0.2684	0.0497	0.0205	0.3636	
	Granulierzeit bis Endpunkt Leistungsaufnahme - Ansatz 1		0.022	0.0236		0.0023	0.0036	0.0006	0.0053	0.0072	1			0.011	0.013	0.8978		0.0199	0.0101	0.0022	0.0004	3E-05	
	Zulufttemperatur - Ansatz 1 (konstant)																						
	Trocknungszeit bis Endpunkt abs. Feuchte - Ansatz 1		0.012	0.011		0.1869	0.0862	0.0558	0.0234	0.1161	0.0294	0.011		1	0.01	0.0059		0.2377	0.0643	0.0598	0.1043	8E-05	
	Granulierzeit bis Endpunkt Dauer - Ansatz 2		0.044	0.0382		3E-05	0.042	0.0491	0.2611	0.0046	0.6397	0.013		0.01	1	0.0121		0.0061	0.2918	0.0695	0.044	0.4171	
	Granulierzeit bis Endpunkt Leistungsaufnahme - Ansatz 2		0.009	0.0105		0.0095	0.0063	0.0015	0.0087	0.0082	0.0288	0.8978		0.0059	0.0121	1		0.0291	0.0063	0.0004	0.0009	2E-06	
	Zulufttemperatur - Ansatz 2 (konstant)																						
	Trocknungszeit bis Endpunkt abs. Feuchte - Ansatz 2		5E-04	0.0008		0.0318	0.0869	0.0429	0.0671	0.0592	0.0079	0.0199		0.2377	0.0061	0.0291		1	0.0004	0.1977	0.2493	0.0095	
	Tabletten	verwendete Tablettiermaschine: FETTE 3100 Ja / Nein		0.004	0.0018		0.0092	0.0007	0.048	0.0641	0.0037	0.2684	0.0101		0.0643	0.2918	0.0063		0.0004	1	0.0359	0.027	0.8233
		Presskraft links		0.299	0.2694		0.0087	0.065	0.0448	0.1511	0.3092	0.0497	0.0022		0.0598	0.0695	0.0004		0.1977	0.0359	1	0.8953	0.1758
		Presskraft rechts		0.279	0.2567		0.0293	0.0959	0.0557	0.1038	0.3361	0.0205	0.0004		0.1043	0.044	0.0009		0.2493	0.027	0.8953	1	0.1819
Leistung Tablettiermaschine		0.099	0.0858		0.0446	0.0693	0.0051	0.1589	0.0276	0.3636	3E-05		8E-05	0.4171	2E-06		0.0095	0.8233	0.1758	0.1819	1		

Abb. 3.51 Bestimmtheitsmasse r^2 in Quadrant I (Gegenüberstellung Qualitäts-Inputs untereinander)

In **Abb. 3.51** sind sämtliche Bestimmtheitsmasse der Kombinationen aus den Qualitäts-Inputs untereinander aufgeführt.

Die Qualitätsattribute, welche in den Hauptkomponentenanalysen aussortiert werden konnten, werden dabei aufgrund ihres geringen Beitrages an der erklärten Varianz nicht beachtet und sind daher in **Abb. 3.51** (und in den folgenden Quadranten) durchgestrichen und in grauer Schrift dargestellt.

Bei den *gelb* markierten Feldern handelt es sich um diejenigen Kombinationen der relevantesten Qualitäts-Inputs (vgl. hierzu **Tab. 3.12** - in dem Ausschnitt von Quadrant I in roter Schrift dargestellt), welche ein Bestimmtheitsmass r^2 von mindestens 0.1 aufweisen.

Eine weitere wesentliche Korrelationen bei den Kombinationen der Qualitäts-Inputs ist die der Granulierzeit Phase II mit der Trocknungszeit Phase I von Teilgranulat A, welche ein Be-

stimmtheitsmass r^2 von über 0.2 aufweist. Diese Kombination (ohne relevanten Qualitäts-Input) ist in **Abb. 3.51** *hellblau* markiert.

Bei der Untersuchung der linearen Abhängigkeiten der Qualitäts-Inputs untereinander konnten folgende Beobachtungen gemacht werden:

- Beinahe sämtliche der wesentlichen Korrelationen unter den Qualitäts-Inputs sind Kombinationen zwischen Granulierzeiten und Trocknungszeiten.
- Es lässt sich ein wesentliches Bestimmtheitsmass zwischen der Trocknungszeit bis zum Endpunkt der abs. Feuchte von Teilgranulat A und der Presskraft ($r^2=0.336$), sowie der Trocknungszeit von Teilgranulat B und der Presskraft ($r^2=0.104$) beobachten.
- Zwischen der Granulierzeit von Teilgranulat B und der Leistung der Tablettiermaschine und besteht eine Korrelation von 36.4%.
Die Korrelation zwischen der gewählten Tablettiermaschine und der Granulierzeit von Teilgranulat B von 26.8% liefert keinen zusätzlichen Informationsgehalt und kann ignoriert werden, da die gewählte Tablettiermaschine beinahe vollständig mit deren Leistung korreliert (Tablettiermaschine FETTE 3090 weist eine höhere Leistung als Tablettiermaschine FETTE 3100 auf).
- Zwischen der Leistung der Tablettiermaschine und der verwendeten Tablettiermaschine besteht eine beinahe vollständige Korrelation ($r^2=0.823$). Ausserdem besteht zwischen der Leistung der Tablettiermaschine und der Presskraft ein Zusammenhang ($r^2=0.182$).
- Ein Grossteil der Kombinationen, wo entweder die Batch-ID der verpressten Charge oder die von Teilgranulat A beteiligt ist, weisen wesentliche Bestimmtheitsmasse auf.
- Zwischen den beiden Batch-ID's der verpressten Charge und von Teilgranulat A besteht eine beinahe vollständige Korrelation ($r^2=0.989$).

3.2.2.2 Quadrant II: paarweise Gegenüberstellung der Qualitäts-Inputs und -Outputs

			Q-OUTPUTS																									
			Teilgranulat A		Teilgranulat B						PF		Tabletten															
			abs. Feuchte vor Sieben	abs. Feuchte nach Sieben	abs. Feuchte nach Mischen	Leistungsaufnahme I - Ansatz 1	Leistungsaufnahme II - Ansatz 1	abs. Feuchte - Ansatz 1	Leistungsaufnahme I - Ansatz 2	Leistungsaufnahme II - Ansatz 2	abs. Feuchte - Ansatz 2	abs. Feuchte - PF	angegebene Menge - PF	Ausbeute - PF	Zerfallzeit - unterster Wert	Zerfallzeit - oberster Wert	Gehalt Wirkstoff X	Freisetzung Wirkstoff X nach 30 Min. - Durchschnittswert	Freisetzung Wirkstoff X nach 30 Min. - unterster Wert	Freisetzung Wirkstoff X nach 30 Min. - oberster Wert	Gehalt Wirkstoff Y	Freisetzung Wirkstoff Y nach 30 Min. - Durchschnittswert	Freisetzung Wirkstoff Y nach 30 Min. - unterster Wert	Freisetzung Wirkstoff Y nach 30 Min. - oberster Wert	Durchschnittswert	Härte - Durchschnittswert	Härte - unterster Wert	Härte - oberster Wert
Teilgranulat A	Batch-ID verpresste Charge	0.0163	7E-05	0.0126	0.0376	0.0592	0.0819	0.0327	0.0655	0.0047	0.0385	0.0042	0.0021	0.1696	0.1261	0.05612	0.023	0.0065	0.0327	0.0186	0.0165	0.0136	0.04169	0.0163	0.0494	0.101	0.0004	0.215
	Batch-ID Teilgranulat A	0.0158	4E-05	0.0139	0.0398	0.0636	0.0797	0.0325	0.0708	0.003	0.033	0.0055	0.0048	0.1785	0.12887	0.05807	0.0307	0.0109	0.038	0.0206	0.018	0.0156	0.04238	0.0196	0.0665	0.1123	0.0026	0.2077
	Produkttemperatur [°C] (konstant)																											
	Granulierzeit Phase I	0.0153	0.0966	0.0009	0.0888	0.0548	1E-05	0.0833	0.0702	0.0191	0.0172	0.0016	0.0138	0.0227	0.0121	0.01748	0.11	0.0678	0.1374	0.0607	0.0534	0.0161	0.01474	0.0102	0.0001	0.0052	0.0035	0.0029
	Trocknungszeit Phase I	0.0005	0.0588	0.0156	0.0165	0.0152	0.0841	0.0114	0.0004	0.084	0.0363	0.0057	0.0076	0.047	0.05467	7.7E-05	0.0051	0.0007	0.019	0.0819	0.0049	0.0018	0.03706	0.0098	0.1812	0.2084	0.0418	0.1272
	Granulierzeit Phase II	0.002	0.0044	0.0244	0.0241	0.0193	0.0091	0.0242	0.009	0.0526	0.0219	0.0006	0.0004	6E-05	0.00229	0.18104	0.0054	0.0012	0.0129	0.0084	3E-05	0.0008	1.3E-05	0.0049	0.0748	0.1189	0.0241	0.0192
	Trocknungszeit Phase II	0.014	0.0815	0.0049	0.0625	0.0359	0.0601	0.072	0.0397	0.0885	0.0135	0.0069	0.0033	0.0552	0.05465	0.02291	0.0224	0.0047	0.0252	0.1229	0.0296	1E-05	0.02992	0.0186	0.0273	0.0802	0.0002	0.0658
	Trocknungszeit bis Endpunkt abs. Feuchte	0.1372	0.0329	0.1945	0.0479	0.0302	0.0173	0.0389	0.0369	0.036	0.0824	0.0102	0.01	0.0006	0.00331	0.11409	0.0854	0.0401	0.123	0.0846	0.0544	0.0126	0.0538	0.0081	0.0136	0.0489	0.0074	0.0555
	Granulierzeit bis Endpunkt Dauer - Ansatz 1	0.0274	0.0033	0.0086	0.034	0.0522	0.0253	0.0028	0.0332	0.007	0.0006	0.0343	0.0383	0.3912	0.27525	0.01739	0.0206	0.0335	0.0023	0.0523	0.0181	0.0107	0.00857	0.1303	0.0109	0.0275	0.0078	0.0676
	Granulierzeit bis Endpunkt Leistungsaufnahme - Ansatz 1	0.0087	0.0003	1E-05	0.2984	0.432	4E-06	0.3461	0.4521	0.003	0.0284	0.5549	1E-05	0.061	0.02575	0.0037	0.0003	0.0009	0.0006	0.0002	0.0277	7E-05	0.07742	0.0079	0.0586	0.0053	0.0645	0.0568
	Zulufttemperatur - Ansatz 1 (konstant)																											
Teilgranulat B	Trocknungszeit bis Endpunkt abs. Feuchte - Ansatz 1	0.004	0.0062	0.0123	0.2031	0.1875	0.0258	0.1243	0.0904	0.055	0.0566	0.0022	0.0056	0.0927	0.04029	0.07269	0.1939	0.1193	0.1767	0.0137	0.0559	0.0489	0.04031	0.0069	0.0964	0.1083	0.045	0.0373
	Granulierzeit bis Endpunkt Dauer - Ansatz 2	0.0126	0.0107	0.0109	1E-06	0.0027	0.0554	0.0003	0.0157	0.0285	0.014	0.0452	0.0718	0.2797	0.19059	0.00926	0.0121	0.0116	0.0005	0.067	0.006	0.0406	3.6E-05	0.114	0.0277	0.0905	0.0053	0.0567
	Granulierzeit bis Endpunkt Leistungsaufnahme - Ansatz 2	0.0044	0.0044	0.0026	0.297	0.3834	0.0045	0.3483	0.452	0.0071	0.0247	0.5696	4E-07	0.0481	0.01512	0.00046	0.0003	0.0022	0.0014	0.0025	0.0333	0.0018	0.06654	0.015	0.0617	0.0038	0.0669	0.0338
	Zulufttemperatur - Ansatz 2 (konstant)																											
	Trocknungszeit bis Endpunkt abs. Feuchte - Ansatz 2	0.0005	0.0093	0.0014	0.1342	0.1462	0.0949	0.1654	0.1354	0.0086	0.014	0.008	0.0072	6E-06	0.00437	0.01512	0.0321	0.0162	0.0311	0.0532	0.049	0.0209	0.0207	0.0031	0.0163	0.0452	0.0005	0.0946
Tabletten	verwendete Tablettiermaschine: FETTE 3100 Ja / Nein	0.2697	0.0287	0.078	0.0001	0.0049	0.0005	0.0015	0.0005	0.0018	0.0272	7E-05	0.0034	0.3325	0.27386	0.99934	0.0106	0.0108	0.0005	0.1314	0.038	0.0013	0.04397	0.0341	0.0159	0.0004	0.0764	0.077
	Presskraft links	0.0305	8E-05	0.0094	0.0333	0.007	0.0997	0.0702	0.0266	0.0091	0.0305	0.009	0.0051	0.1274	0.075	0.09915	0.0186	6E-05	0.0451	0.0617	0.0347	0.0069	0.02806	0.0599	0.0061	0.0025	0.061	0.333
	Presskraft rechts	0.0335	0.0093	0.0268	0.0485	0.0178	0.0846	0.0946	0.0444	0.0244	0.0622	0.0047	0.0069	0.1092	0.06639	0.08148	0.0545	0.0161	0.1009	0.0648	0.0686	0.0156	0.07461	0.0469	0.0032	0.01	0.0788	0.34
Leistung Tablettiermaschine		0.2307	0.0661	0.0869	0.0064	0.0003	0.0335	0.0013	6E-05	0.0349	0.0713	0.0039	0.0084	0.4248	0.34616	0.02951	0.0035	0.0004	0.0356	0.0296	0.0566	0.0073	0.06792	0.0902	0.0022	0.024	0.0452	0.2007

Abb. 3.52 Bestimmtheitsmasse r^2 in Quadrant II (Gegenüberstellung Qualitäts-Inputs und Q-Output)

In **Abb. 3.52** sind sämtliche Bestimmtheitsmasse der Kombinationen aus den Qualitäts-Inputs und den Qualitäts-Outputs aufgeführt.

Bei den *gelb* markierten Feldern handelt es sich wiederum um diejenigen Kombinationen der relevantesten Qualitätsattribute (vgl. hierzu **Tab. 3.12** und **Tab. 3.13** - in dem Ausschnitt von Quadrant II in roter Schrift dargestellt), welche ein Bestimmtheitsmass r^2 von mindestens 0.1 aufweisen.

Es gibt allerdings auch eine wesentliche Korrelationen ohne eine relevantes Qualitätsattribut, welche in Quadrant II *hellblau* markiert ist: die Härte und die Trocknungszeit Phase I von Teilgranulat A besitzen einen Zusammenhang und weisen ein Bestimmtheitsmass r^2 von 0.181 auf.

Bei der Untersuchung der linearen Abhängigkeiten zwischen den Qualitäts-Outputs und den Qualitäts-Inputs können folgende Aspekte festgehalten werden:

- Es wird deutlich, dass der wichtige Parameter der Qualitäts-Outputs, die absolute Feuchte der pressfertigen Mischung, nicht allein von einigen wenigen Qualitäts-Inputs abhängt: die Bestimmtheitsmasse der jeweiligen Kombinationen sind kleiner als 0.08 (**Abb. 3.52**, *rosa* markiert).
- Die Leistungsaufnahme von Teilgranulat B korreliert nicht (r^2 ist rund 0.04) mit den beiden Batch-ID's von Teilgranulat A sowie der verpressten Charge (**Abb. 3.52**, *rosa* markiert).
- Hingegen kann man eine Korrelation von rund 18% zwischen der Zerfallszeit und den Batch-ID's beobachten.
- Des weiteren korreliert die Zerfallszeit offenbar sehr stark mit der Granulierzeit von Teilgranulat B (Bestimmtheitsmass von 0.391), sowie mit der Leistung der Tablettiermaschine ($r^2=0.425$) und der eingesetzten Presskraft ($r^2=0.109$).
Die Korrelation von 33.3% zwischen der Zerfallszeit und der verwendeten Tablettiermaschine gibt keine zusätzliche Information und kann ignoriert werden, da die gewählte Tablettiermaschine beinahe vollständig mit deren Leistung korreliert (vgl. hierzu **Kapitel 3.2.2.1**).
- Die Wirkstofffreisetzung und der Wirkstoffgehalt von Wirkstoff X korreliert mit den Granulier- und Trocknungszeiten (Bestimmtheitsmasse zwischen 0.11 und 0.19).
- Der Wirkstoffgehalt von Wirkstoff Y zeigt offensichtlich einen Zusammenhang mit der Leistung der Tablettiermaschine ($r^2=0.209$).
Die Korrelation von 13.1% zwischen dem Wirkstoffgehalt von Wirkstoff Y und der gewählten Tablettiermaschine gibt keine zusätzliche Information und kann ignoriert werden, da die gewählte Tablettiermaschine beinahe vollständig mit deren Leistung korreliert (vgl. hierzu **Kapitel 3.2.2.1**).
- Die Härte korreliert zu 18.1% mit der Trocknungszeit Phase I von Teilgranulat A (**Abb. 3.52**, *hellblau* markiert).
- Die Dicke korreliert zu 34% mit der Presskraft und zu 20% mit der Leistung der Tablettiermaschine.

- Ausserdem korreliert die Dicke mit jeweils rund 21% mit den beiden Batch-ID's, sowie mit knapp 13% mit der Trocknungszeit Phase I von Teilgranulat A (wie auch bereits zuvor die Härte!).
- Eine weitere interessante Beobachtung ist, dass die Presskraft und die durchschnittliche Härte der Tabletten keine wesentliche Abhängigkeit bilden ($r^2=0.003$, **Abb. 3.52**, *rosa* markiert).

3.2.2.3 Quadrant III: paarweise Gegenüberstellung der Qualitäts-Outputs

		Q-OUTPUTS																											
		Teilgranulat A				Teilgranulat B				PF				Tabletten															
		abs. Feuchte vor Sieben	abs. Feuchte nach Sieben	abs. Feuchte nach Mischen	Leistungsaufnahme I - Ansatz 1	Leistungsaufnahme I - Ansatz 2	abs. Feuchte - Ansatz 1	Leistungsaufnahme I - Ansatz 2	Leistungsaufnahme I - Ansatz 2	abs. Feuchte - Ansatz 2	abs. Feuchte - PF	abgegebene Menge - BE	Ausbeute - PF	Zerfallzeit - unterster Wert	Zerfallzeit - oberster Wert	Gehalt Wirkstoff X	Freisetzung Wirkstoff X nach 30 Min. - Durchschnittswert	Freisetzung Wirkstoff X nach 30 Min. - oberster Wert	Freisetzung Wirkstoff X nach 30 Min. - oberster Wert	Gehalt Wirkstoff Y	Freisetzung Wirkstoff Y nach 30 Min. - Durchschnittswert	Freisetzung Wirkstoff Y nach 30 Min. - oberster Wert	Freisetzung Wirkstoff Y nach 30 Min. - oberster Wert	Gewicht - Durchschnittswert	Härte - Durchschnittswert	Härte - unterster Wert	Härte - oberster Wert	Dicke - Durchschnittswert	
Teilgran. A	abs. Feuchte vor Sieben	1	0.1536	0.2733	0.0003	0.012	0.0276	0.0019	0.0035	0.0038	0.0605	0.0137	0.0263	0.0646	0.00752	0.03465	0.0117	0.0069	0.041	0.0888	0.14	0.0498	0.06958	0.0006	0.0185	0.0055	0.0692	0.0075	
	abs. Feuchte nach Sieben	0.1536	1	0.3603	0.0177	0.0027	0.0018	0.009	0.0017	0.0111	0.0851	0.0031	0.0015	0.0177	0.00732	0.01072	0.0381	0.0259	0.0741	0.0299	0.0356	0.0018	0.07003	0.0017	0.0367	0.0253	0.0013	0.0214	
	abs. Feuchte nach Mischen	0.2733	0.3603	1	0.0007	0.005	0.0085	0.0018	0.0012	0.0007	0.1105	0.0014	0.0008	0.0383	0.0008	0.00089	0.0015	0.0087	0.0221	0.0317	0.0123	0.0024	0.0344	3E-05	0.002	0.0032	0.0428	0.0258	
	Leistungsaufnahme I - Ansatz 1	0.0003	0.0177	0.0007	1	0.7519	0.0156	0.527	0.4329	0.0613	0.0015	0.0964	3E-05	0.0809	0.05204	0.03095	0.0587	0.0456	0.0405	0.0097	0.0198	0.0016	0.02969	0.0004	0.0156	0.0304	0.0021	0.0069	
	Leistungsaufnahme I - Ansatz 2	0.012	0.0027	0.005	0.7519	1	0.0257	0.4658	0.5986	0.0452	0.0068	0.1693	0.0031	0.1395	0.06733	0.01166	0.0361	0.0246	0.0228	0.0017	0.0105	0.0008	0.03334	0.001	0.0035	0.0229	0.0004	0.0397	
	abs. Feuchte - Ansatz 1	0.0276	0.0018	0.0085	0.0156	0.0257	1	0.0009	8E-05	0.0927	0.0137	2E-05	0.016	0.0382	0.02849	0.01412	0.0211	0.0015	0.0214	0.0036	0.0065	0.0075	0.00328	0.0106	0.0379	0.0347	0.0104	0.0182	
	Leistungsaufnahme I - Ansatz 2	0.0019	0.009	0.0018	0.527	0.4658	0.0009	1	0.6268	0.0229	0.0052	0.0914	0.0021	0.0377	0.01441	0.01991	0.0234	0.0196	0.0206	0.0142	0.0296	0.0005	0.03854	0.0015	0.0077	0.0063	0.0462	0.0004	
	Leistungsaufnahme I - Ansatz 2	0.0035	0.0017	0.0012	0.4329	0.5986	8E-05	0.0268	1	0.0092	0.0079	0.1529	0.0106	0.0838	0.05431	0.0092	0.0207	0.0187	0.0145	0.005	0.0287	0.001	0.03949	0.0003	0.0298	0.0019	0.0733	0.0229	
	abs. Feuchte - Ansatz 2	0.0038	0.0111	0.0007	0.0613	0.0452	0.0927	0.0229	0.0092	1	0.0757	3E-05	0.0368	0.0015	0.01869	0.00159	0.0252	0.0161	0.0382	0.0055	0.0053	0.0178	0.01139	0.0524	0.0151	0.0259	0.0015	0.0007	
	abs. Feuchte - PF	0.0605	0.0851	0.1105	0.0015	0.0068	0.0137	0.0052	0.0079	0.0757	1	0.0174	0.0032	0.0141	0.01274	0.04831	0.0018	0.0002	0.011	0.0379	0.0171	0.0055	0.11964	0.0019	0.0002	0.0032	0.0142	0.0642	
	abgegebene Menge - BE	0.0137	0.0031	0.0014	0.0964	0.1693	2E-05	0.0914	0.1529	3E-05	0.0174	1	0.1191	0.0807	0.02007	0.00888	0.0028	0.0069	0.0044	0.027	0.0349	0.0245	0.01201	0.0267	0.0349	0.007	0.0179	0.0569	
	Ausbeute - PF	0.0263	0.0015	0.0008	3E-05	0.0031	0.016	0.0021	0.0106	0.0368	0.0032	0.1191	1	0.1438	0.04427	0.01521	0.0001	0.0006	0.0011	0.0024	0.0009	0.0013	0.02974	0.0265	0.0023	0.0003	0.0184	0.0234	
	PF	Zerfallzeit - unterster Wert	0.0646	0.0177	0.0383	0.0809	0.1395	0.0382	0.0377	0.0838	0.0015	0.0141	0.0807	0.1438	1	0.65197	0.00015	0.0197	0.0171	0.0044	0.0677	4E-05	0.0008	0.00724	0.1098	0.0052	0.0003	0.0763	0.2128
		Zerfallzeit - oberster Wert	0.0075	0.0073	0.0008	0.052	0.0673	0.0285	0.0144	0.0543	0.0187	0.0127	0.0201	0.0443	0.652	1	0.00125	0.0186	0.0149	0.0057	0.061	0.0098	0.0027	4.3E-06	0.0474	0.0004	0.005	0.0226	0.1663
		Gehalt Wirkstoff X	0.0346	0.0107	0.0009	0.0309	0.0117	0.0141	0.0199	0.0092	0.0016	0.0483	0.0089	0.0152	0.0001	0.00125	1	0.0636	0.0313	0.044	0.0251	0.0014	0.0022	0.01023	0.0034	0.0232	0.0379	0.0034	0.0023
Freisetzung Wirkstoff X nach 30 Min. - Durchschnittswert		0.0117	0.0381	0.0015	0.0587	0.0361	0.0211	0.0234	0.0207	0.0252	0.0018	0.0028	0.0001	0.0197	0.01858	0.06359	1	0.7456	0.7315	0.023	0.2916	0.1718	0.13426	0.0035	0.0644	0.0276	0.0158	0.0003	
Freisetzung Wirkstoff X nach 30 Min. - unterster Wert		0.0069	0.0259	0.0087	0.0456	0.0246	0.0015	0.0196	0.0187	0.0161	0.0002	0.0069	0.0006	0.0171	0.01493	0.03126	0.7456	1	0.3633	0.0217	0.1955	0.1008	0.09596	0.0269	0.0298	0.0159	0.0017	0.0031	
Freisetzung Wirkstoff X nach 30 Min. - oberster Wert		0.041	0.0741	0.0221	0.0405	0.0228	0.0214	0.0206	0.0145	0.0382	0.011	0.0044	0.0011	0.0044	0.0057	0.04396	0.7315	0.3633	1	0.0634	0.2289	0.1384	0.10192	0.0016	0.0852	0.0625	0.0094	0.0134	
Gehalt Wirkstoff Y		0.0888	0.0299	0.0317	0.0097	0.0017	0.0036	0.0142	0.005	0.0055	0.0379	0.027	0.0024	0.0677	0.06099	0.02506	0.023	0.0217	0.0634	1	0.0222	0.0018	0.0267	0.0966	0.0756	0.0848	0.0026	0.0636	
Freisetzung Wirkstoff Y nach 30 Min. - Durchschnittswert		0.14	0.0356	0.0123	0.0198	0.0105	0.0065	0.0296	0.0287	0.0053	0.0711	0.0349	0.0009	4E-05	0.00983	0.00145	0.2916	0.1955	0.2289	0.0222	1	0.5693	0.48257	0.0067	0.0013	0.0067	0.0019	0.028	
Freisetzung Wirkstoff Y nach 30 Min. - unterster Wert		0.0498	0.0018	0.0024	0.0016	0.0008	0.0075	0.0005	0.001	0.0178	0.0055	0.0245	0.0013	0.0008	0.00267	0.00217	0.1718	0.1008	0.1384	0.0018	0.5693	1	0.08738	0.0001	0.0044	0.0007	0.0096	0.0011	
Freisetzung Wirkstoff Y nach 30 Min. - oberster Wert		0.0696	0.07	0.0344	0.0297	0.0333	0.0033	0.0385	0.0395	0.0114	0.1196	0.012	0.0297	0.0072	4.3E-06	0.01023	0.1343	0.096	0.1019	0.0267	0.4826	0.0874	1	0.0366	0.0003	0.0171	0.0394	0.0526	
Gewicht - Durchschnittswert		0.0006	0.0017	3E-05	0.0004	0.001	0.0106	0.0015	0.0003	0.0524	0.0019	0.0267	0.0265	0.1098	0.0474	0.00343	0.0035	0.0269	0.0016	0.0966	0.0067	0.0001	0.03658	1	0.0344	0.0181	0.0147	0.037	
Härte - Durchschnittswert		0.0185	0.0367	0.002	0.0156	0.0035	0.0379	0.0077	0.0298	0.0151	0.0002	0.0349	0.0023	0.0052	0.00044	0.0232	0.0644	0.0298	0.0852	0.0756	0.0013	0.0044	0.00029	0.0344	1	0.613	0.6535	0.0278	
Härte - unterster Wert		0.0055	0.0253	0.0032	0.0304	0.0229	0.0347	0.0063	0.0019	0.0258	0.0032	0.007	0.0003	0.0003	0.00501	0.03796	0.0276	0.0159	0.0625	0.0848	0.0067	0.0007	0.01709	0.0181	0.613	1	0.2173	0.0383	
Härte - oberster Wert		0.0692	0.0013	0.0428	0.0021	0.0004	0.0104	0.0462	0.0733	0.0015	0.0142	0.0179	0.0184	0.0763	0.02256	0.00339	0.0158	0.0017	0.0094	0.0026	0.0019	0.0095	0.03943	0.0147	0.6535	0.2173	1	0.0003	
Tabletten		Dicke - Durchschnittswert	0.0075	0.0214	0.0258	0.0069	0.0397	0.0182	0.0004	0.0229	0.0007	0.0642	0.0569	0.0234	0.2128	0.16633	0.0023	0.0003	0.0031	0.0134	0.0636	0.028	0.0011	0.05262	0.037	0.0278	0.0383	0.0003	1

Abb. 3.53 Bestimmtheitsmasse r^2 in Quadrant III (Gegenüberstellung Qualitäts-Outputs untereinander)

In **Abb. 3.53** sind sämtliche Bestimmtheitsmasse der Kombinationen aus den Qualitäts-Outputs untereinander aufgeführt.

Auch in diesem Quadranten handelt es sich bei den *gelb* markierten Feldern um diejenigen Kombinationen der relevantesten Qualitätsattribute (vgl. hierzu **Tab. 3.13** - in dem Ausschnitt von Quadrant III in roter Schrift dargestellt), welche ein Bestimmtheitsmass r^2 von mindestens 0.1 aufweisen.

Bei der Untersuchung der linearen Abhängigkeiten zwischen den Qualitäts-Outputs können folgende Aspekte festgehalten werden:

- Generell ist festzustellen, dass unter den Qualitäts-Outputs nur sehr wenige wesentlichen Korrelationen vorhanden sind.

- Zwischen der Dicke der Tablette und der Zerfallszeit besteht eine Korrelation mit einem Bestimmtheitsmass von r^2 von 0.213.
- Bei der Gegenüberstellung der Qualitäts-Outputs kann festgestellt werden, dass es zwischen der Dicke und der Härte keine Korrelation gibt ($r^2=0.028$, **Abb. 3.53** rosa markiert).
- Es kann auch beobachtet werden, dass zwischen der Zerfallszeit und der Wirkstofffreisetzung von Wirkstoff X und Wirkstoff Y auch keine Korrelation besteht: das Bestimmtheitsmasse r^2 beträgt bei Korrelation zu Wirkstoff X 0.019, bzw. ist verschwindend klein bei der Korrelation zu Wirkstoff Y (**Abb. 3.53**, rosa markiert).
- Hingegen besteht eine starke Korrelation ($r^2=0.292$) zwischen der Wirkstofffreisetzung von Wirkstoff X und Wirkstoff Y.

3.2.2.4 Zusammenfassung der Erkenntnisse

Tabellarisch werden nun nochmals die Erkenntnisse aus der Berechnung der Bestimmtheitsmasse zusammengefasst (**Tab. 3.14**): die untereinander korrelierten Qualitätsattribute werden mit ihren gerundeten Bestimmtheitsmassen zusammengefasst, wobei sie entsprechend ihren Wechselwirkungen zwischen Qualitäts-Inputs und Qualitäts-Outputs gegliedert sind. Die Numerierung (Nr.) bezieht sich dabei nur auf diese Tabelle.

Auf eine genaue Untersuchung und Interpretation der errechneten Bestimmtheitsmasse wird indes in dieser Arbeit nicht eingegangen, da dies ausserhalb des Rahmens dieser Abhandlung liegt und diesen sprengen würde.⁸⁷ Eine solche Untersuchung wäre durchaus denkbar und sinnvoll in einer anschliessenden, separaten Abhandlung.

Tab. 3.14 Zusammenfassung der Resultate aus der Untersuchung der linearen Abhängigkeiten:
Bestimmtheitsmasse für Kombinationen (Paare) der Qualitätsattribute

Nr.	Wesentliche Korrelationen zwischen den Qualitätsattributen		Bestimmtheitsmass r^2
Qualitäts-Input < > Qualitäts-Output			
1	Batch-ID verpresste Charge	< > Zerfallszeit - unterster Wert	0.17
2	Batch-ID verpresste Charge	< > Dicke - Durchschnittswert	0.22
3	Batch-ID Teilgranulat A	< > Zerfallszeit - unterster Wert	0.18
4	Batch-ID Teilgranulat A	< > Dicke - Durchschnittswert	0.21
5	Trocknungszeit Teilgranulat A bis Endpunkt absolute Feuchte	< > Gehalt Wirkstoff X	0.11
6	Trocknungszeit Teilgranulat B bis Endpunkt absolute Feuchte	< > Freisetzung Wirkstoff X nach 30 Min. - Durchschnittswert	0.19
7	Trocknungszeit Teilgranulat B bis Endpunkt absolute Feuchte	< > Leistungsaufnahme I Teilgranulat B	0.20
8	Presskraft rechts	< > Zerfallszeit - unterster Wert	0.11

⁸⁷ Es ist dabei zu sagen, dass der Zusammenhang zwischen Variablen (oder hier Qualitätsattribute) durch die Berechnung von Bestimmtheitsmassen zwar messbar ist, damit aber der empirische Zusammenhang noch nicht stichfest bewiesen ist. Für eine exakte Analyse der errechneten Werte bedarf es neben einem genauen Wissen Prozessabläufe deren detaillierte Interpretation. Die Verlässlichkeit der Schlüsse liegt somit auch vor allem in der Qualität der Validität und Reliabilität der einzelnen Messwerte.

Tab. 3.14 Zusammenfassung der Resultate aus der Untersuchung der linearen Abhängigkeiten:
Bestimmtheitsmasse für Kombinationen (Paare) der Qualitätsattribute

Nr.	Wesentliche Korrelationen zwischen den Qualitätsattributen		Bestimmtheitsmasse r^2
9	Presskraft rechts	< > Dicke - Durchschnittswert	0.34
10	Leistung Tablettiermaschine	< > Zerfallszeit - unterster Wert	0.42
11	Leistung Tablettiermaschine	< > Gehalt Wirkstoff Y	0.21
12	Leistung Tablettiermaschine	< > Dicke - Durchschnittswert	0.20
13	Granulierzzeit Teilgranulat B bis Endpunkt Leistungsaufnahme	< > Leistungsaufnahme I Teilgranulat B	0.30
14	Granulierzzeit Teilgranulat B bis Endpunkt Dauer	< > Zerfallszeit - unterster Wert	0.39
15	Granulierzzeit Teilgranulat A Phase I	< > Freisetzung Wirkstoff X nach 30 Min. - Durchschnittswert	0.11
16	Trocknungszeit Teilgranulat A Phase I	< > Härte - Durchschnittswert	0.18
17	Trocknungszeit Teilgranulat A Phase I	< > Dicke - Durchschnittswert	0.13
Auffälligkeiten: fehlende Korrelationen			
i	einzelne Qualitäts-Inputs	< > absolute Feuchte der pressfertigen Mischung	jeweils <0.1
ii	Batch-ID verpresste Charge	< > Leistungsaufnahme I Teilgranulat A	0.04
iii	Batch-ID Teilgranulat A	< > Leistungsaufnahme I Teilgranulat A	0.04
iv	Presskraft rechts	< > Härte - Durchschnittswert	0.003
Qualitäts-Inputs untereinander			
18	Batch-ID verpresste Charge	< > Batch-ID Teilgranulat A	0.99
19	Batch-ID verpresste Charge	< > Granulierzzeit Teilgranulat A Phase I	0.12
20	Batch-ID verpresste Charge	< > Trocknungszeit Teilgranulat A Phase I	0.22
21	Batch-ID verpresste Charge	< > Trocknungszeit Teilgranulat A bis Endpunkt absolute Feuchte	0.24
22	Batch-ID verpresste Charge	< > Presskraft rechts	0.28
23	Batch-ID Teilgranulat A	< > Granulierzzeit Teilgranulat A Phase I	0.13

Tab. 3.14 Zusammenfassung der Resultate aus der Untersuchung der linearen Abhängigkeiten:
Bestimmtheitsmasse für Kombinationen (Paare) der Qualitätsattribute

Nr.	Wesentliche Korrelationen zwischen den Qualitätsattributen		Bestimmtheitsmass r^2
24	Batch-ID Teilgranulat A	< > Trocknungszeit Teilgranulat A Phase I	0.23
25	Batch-ID Teilgranulat A	< > Trocknungszeit Teilgranulat A bis Endpunkt absolute Feuchte	0.23
26	Batch-ID Teilgranulat A	< > Presskraft rechts	0.26
27	Trocknungszeit Teilgranulat A bis Endpunkt absolute Feuchte	< > Trocknungszeit Teilgranulat B bis Endpunkt absolute Feuchte	0.12
28	Trocknungszeit Teilgranulat A bis Endpunkt absolute Feuchte	< > Presskraft rechts	0.34
29	Trocknungszeit Teilgranulat B bis Endpunkt absolute Feuchte	< > Presskraft rechts	0.10
30	verwendete Tablettiermaschine	< > Leistung Tablettiermaschine	0.82
31	Leistung Tablettiermaschine	< > Granulierzeit Teilgranulat B bis Endpunkt Dauer	0.36
32	Leistung Tablettiermaschine	< > Presskraft rechts	0.18
33	Trocknungszeit Teilgranulat A Phase I	< > Granulierzeit Teilgranulat A Phase II	0.20
34	Trocknungszeit Teilgranulat A Phase I	< > Trocknungszeit Teilgranulat A bis Endpunkt absolute Feuchte	0.12
35	Granulierzeit Teilgranulat A Phase II	< > Trocknungszeit Teilgranulat A bis Endpunkt absolute Feuchte	0.42
36	Granulierzeit Teilgranulat A Phase I	< > Trocknungszeit Teilgranulat B bis Endpunkt absolute Feuchte	0.19
Qualitäts-Outputs untereinander			
37	Zerfallszeit - unterster Wert	< > Dicke - Durchschnittswert	0.21
38	Freisetzung Wirkstoff X nach 30 Min. - Durchschnittswert	< > Freisetzung Wirkstoff Y nach 30 Min. - Durchschnittswert	0.29
Auffälligkeiten: fehlende Korrelationen			
v	Zerfallszeit	< > Wirkstoff X bzw. Wirkstoff Y	0.02 bzw. 0.00004
vi	Härte - Durchschnittswert	< > Dicke - Durchschnittswert	0.03

Bei der Untersuchung der oben aufgeführten Korrelationen interessieren sind diejenigen Korrelation, wo Parameter der Qualitäts-Outputs der Tabletten beteiligt sind, in **Tab. 3.14** rot markiert und umrahmt (dabei sind die Korrelationen Nr. 8 bis Nr. 12 Beziehungen zwischen den Qualitätsattributen der Tabletten).

Die restlichen rot umrahmten Korrelationen sind solche zwischen Qualitäts-Inputs des Granulierung und Qualitäts-Outputs der Tablettierung.

Die übrigen, nicht umrahmten Korrelationen sind Beziehungen zwischen den Qualitätsattributen der Granulierung.

3.2.3 Bestimmung multivariater Zusammenhänge durch die multilineare Regression



Mit der Regressionsanalyse der multilinearen Regression (MLR) wurden in *The Unscrambler*® die zuvor in den Hauptkomponentenanalysen als *relevant*

herausgeschälten Qualitätsattribute (siehe **Tab. 3.12** und **Tab. 3.13**)⁸⁸ auf ihre multivariaten funktionalen Zusammenhänge hin untersucht.

Dabei wurden von diesen relevanten Qualitätsattribute einzelne Parameter als abhängige Zielgrösse bestimmt und mit der Regressionsanalyse ihre funktionalen Abhängigkeiten zu den anderen Qualitätsattributen (Variablen) aufgezeigt.

Die verschiedenen Zielgrössen wurden nach unterschiedlichen Kriterien ausgewählt und jeweils einzelnen Regressionsanalysen unterzogen. Ziel der Regressionsanalysen war es, sich anhand der Regressionsgleichungen (siehe dazu Formel **(3.1)**) einen Überblick über das Mass des Einflusses der verschiedenen Qualitätsattribute auf die abhängige Zielgrösse zu verschaffen.

$$y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_ix_i \quad (3.1)$$

Gleichung **(3.1)** stellt die Regressionsgleichung bzw. das Regressionsmodell dar, wobei

y die abhängige Variable (Zielgrösse),
 x_i die unabhängige Variable und
 b_i die zugehörigen Regressionskoeffizienten

beschreiben.⁸⁹

Durch gezieltes Eliminieren der unwichtigeren unabhängigen Variablen (ganz analog der Variablenselektion bei der Hauptkomponentenanalyse) konnte Unwichtiges von Wichtigem getrennt werden und so die Aussagekraft der Regressionsgleichung für die gewählte Zielgrösse erhöht werden.

⁸⁸ Die Untersuchung sämtlicher Qualitätsattribute wäre bei einer genauen Untersuchung eines Produktes und den Prozessschritten eigentlich unabdingbar, liegt aber ausserhalb des Grenzen dieser Arbeit und würde dessen Rahmen sprengen.

⁸⁹ Vgl. hierzu Handl03, Kap. 8; Carst96, Kap. 10.18; Backhaus05, S. 47 sowie Kessler I, S. 50-52 und Kessler II, S. 24-26

Diese Variablenselektion wurde ganz analog der Hauptkomponentenanalyse durchgeführt, indem Qualitätsattribute mit verschwindend kleinen Regressionskoeffizienten für weitere Regressionsanalysen aussortiert wurden, da ihr Anteil bei der Beeinflussung der Regressionsgleichung kleiner als derjenige anderer Qualitätsattribute ist.

Um die Vielzahl der möglichen Untersuchungsgebiete einzuschränken, wurden dabei nur die relevantesten⁹⁰ Qualitätsattribute untersucht und dabei die zu analysierenden Zielgrößen aus den Qualitätsattributen der *Qualitäts-Outputs* der *Tablettierung* ausgewählt. Eine Untersuchung der Tablettierung (siehe dazu **Kapitel 2.2.2.1**) dürfte nebenbei für einen Produktionsbetrieb auch von grossem Interesse sein, da im Endeffekt ja die Tabletten - als Endprodukt einer galenischen Produktionskette fester Arzneiformen - von der Qualitätssicherung freigegeben werden.

3.2.3.1 Grafische Darstellung von Regressionsanalysen

In *The Unscrambler*® werden die Resultate einer multilinearen Regression (MLR) in verschiedenen Teilplots (**Abb. 3.54**) dargestellt⁹¹.

Folgende Fragen können mit Hilfe der MLR beantwortet werden:

- Welche multivariaten Zusammenhänge und Abhängigkeiten auf bestimmte, ausgewählte Zielgrößen gibt es bei den Qualitätsattributen (=Variablen), und wie sieht die zugehörige Regressionsgleichung aus?
- Welche Qualitätsattribute sind bei solchen Zusammenhängen wichtig und welche unwichtig (d.h. relevanter als andere)?

⁹⁰ Die relevantesten Qualitätsattribute sind in **Tab. 3.12** und **Tab. 3.13** aufgeführt und entsprechen den in den Hauptkomponentenanalysen herausgeschälten wichtigsten Parametern.

⁹¹ Siehe hierzu Kessler II, S. 23ff.

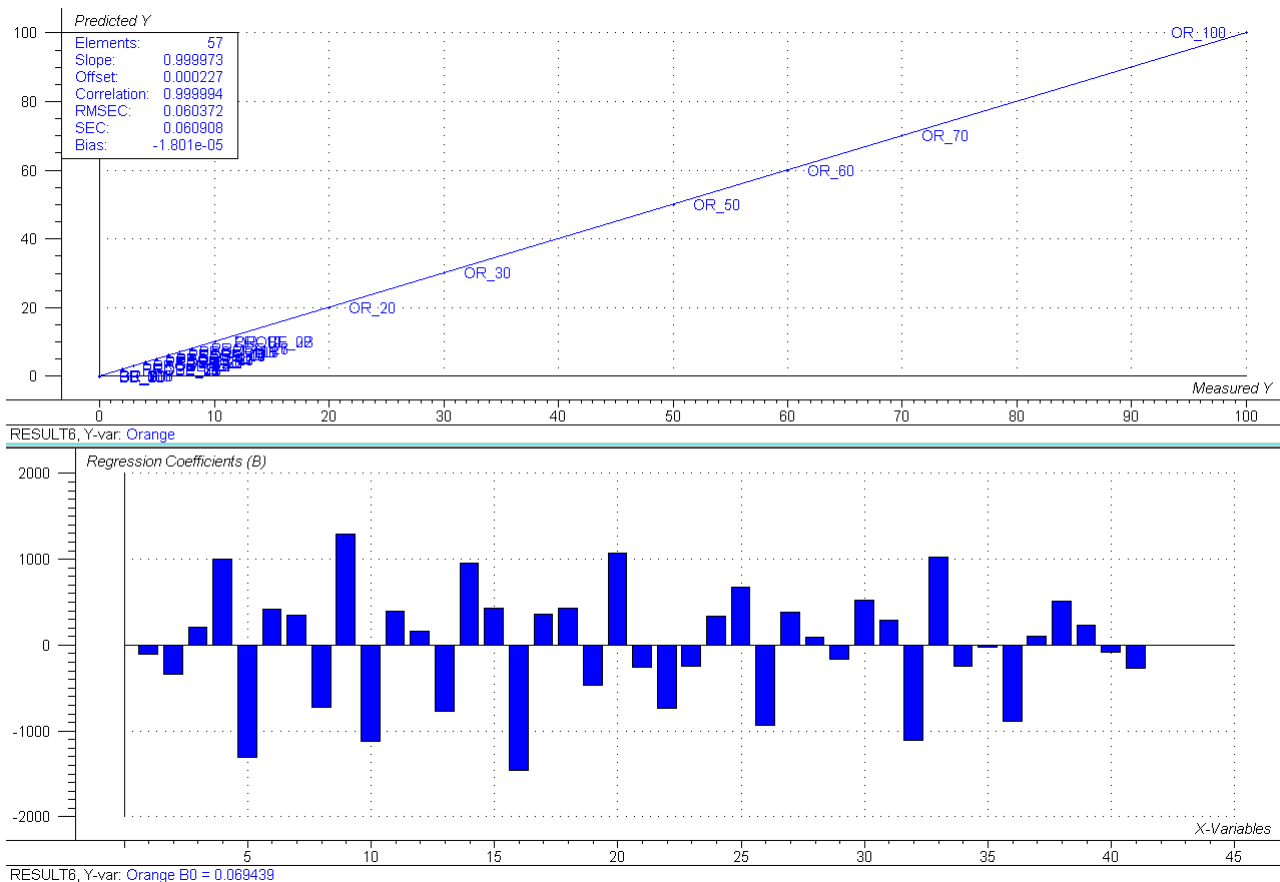


Abb. 3.54 Grafische Darstellung einer beliebigen MLR in *The Unscrambler*®

Die Grafik ist in zwei Teilplots gegliedert: der oberen Plot mit der Regressionsgeraden, welcher die gemessenen Werte der Zielgrösse y , den vorausgesagten Werten für die Zielgrösse gegenüberstellt, sowie der untere Plot, welcher mit den Balken die Werte der einzelnen Regressionskoeffizienten b_n in der Regressionsgleichung (3.1) darstellt.

- Der **obere Plot** zeigt, wie genau die ausgewählte Zielgrösse y durch die Regressionsgleichung mit den Regressionskoeffizienten b_i der Variablen x_i vorausgesagt werden kann: dazu werden die gemessenen (Referenz-)Werte der Zielgrösse auf der x-Achse, und die aus der Regressionsgleichung errechneten, vorausgesagten Werte für die Zielgrösse auf der y-Achse aufgetragen.

Die Gerade, welche durch diese Datenpunkte gelegt wird, ist die Regressionsgerade. Je weniger die einzelnen Werte von dieser Geraden gestreut sind, desto besser ist die Regressionsgleichung und somit der Korrelationskoeffizient, bzw. desto kleiner ist der Fehler (die Regressionsgerade ist diejenige Gerade, für welche die Summe der Quadrate der Abweichungen aller Punkte dieser Geraden ein Minimum ergibt).

Eine “optimale” bzw. perfekte Regressionsgerade besäße somit (bei gleicher Einheitseinteilung der beiden Achsen) eine Steigung von 45° . In diesem Fall wäre der vorausgesagte Wert exakt dem gemessenen Wert (d.h. es gäbe keine Streuung, da alle Werte genau auf der Geraden lägen).

Ausserdem werden im oberen Plot in der oberen linken Ecke einige numerische Werte angezeigt:

- Anzahl untersuchte Objekte (Elements),
- Steigung (Slope), welche dem Bestimmtheitsmass r^2 entspricht [*],
- Summe aller vorausgesagten Werte minus der Summe aller gemessenen Werte, multipliziert mit dem Slope (Offset),
- Korrelationskoeffizient r (Correlation),
- experimenteller Fehler (RMSEC), Standardabweichung (SEC) sowie Mittelwert der Residuen (Bias).

[*] Der wichtige Wert des Bestimmtheitsmasses wird in den folgenden Grafiken der Übersichtlichkeit halber orange eingerahmt.

- Im **unteren Plot** sind die unabhängigen Variablen der Reihe nach aufgelistet, wobei die erste Variable x_1 ganz links an erster Stelle, und die letzte Variable x_i ganz rechts an letzter Stelle steht.

Die Balkenlänge entspricht dabei den Werten der einzelnen Regressionskoeffizienten (Regression Coefficients) b_i . So wird auch die Relevanz bzw. Wichtigkeit, welche die einzelnen Variablen im funktionalen Zusammenhang mit der ausgewählten Zielgrösse y aufweisen, dargestellt. Denn in der Regressionsgleichung **(3.1)** gewichten grössere Regressionskoeffizienten die entsprechenden Variablen stärker als kleinere Koeffizienten; Zielgrösse y wird somit durch Variablen mit grösseren Regressionskoeffizienten auch stärker beeinflusst.

Entsprechend dem Prinzip der Variablenselektion bei der Hauptkomponentenanalyse können bei der Regressionsanalyse Regressionskoeffizienten mit vernachlässigbaren Werten, d.h. mit verhältnismässig kleinen Balken, aussortiert werden, da deren Einfluss in der Regressionsgleichung gering und vernachlässigbar ist. Solche aussortierbare

Variablen (Variablenselektion) werden in den folgenden Darstellungen mit orangenen Pfeilen gekennzeichnet.

Man erreicht so eine Vereinfachung der Regressionsgleichung mit einer grösseren Aussagekraft, da nur die wirklich relevanten Variablen berücksichtigt und die Koeffizienten bei diesen besser bzw. gehaltvoller “verteilt” werden.

In der unteren Grafik ist ausserdem am unteren Rand der erste Regressionskoeffizient b_0 (Achsenabschnitt) der Regressionsgleichung zu entnehmen.⁹²

Die beiden Plots **Abb. 3.54** sind bei Untersuchungen linearer Regressionen (d.h. bei einer abhängigen Zielgrösse y und einer unabhängigen Variable x_1) als auch bei multilinearen Problemstellungen mehrerer Variablen, identisch und zeigen genau dieselben statistischen Aussagen.⁹³

⁹² Vgl. hierzu Kessler II, S. 26

⁹³ Allerdings wird bei einer linearen Regression im unteren Plot nur ein Balken angezeigt; nämlich den Regressionskoeffizienten b_1 von x_1 (vgl. hierzu Formel (3.1)).

3.2.3.2 Auswahl der Zielgrößen für die Regressionsanalysen

Vor der Regressionsanalyse muss vom Untersucher jedes Mal entschieden werden, welches die abhängige Zielgröße und welches die unabhängigen Variablen sind. Diese Auswahl der Qualitätsattribute als zu untersuchende Zielgrößen erfolgte nach unterschiedlichen Aspekten.

Es wurden dabei Parameter aus den relevanten Qualitäts-Outputparametern ausgewählt, welche in den Hauptkomponentenanalysen überdurchschnittlich hohe Bestimmtheitsmasse aufgewiesen haben (vgl. hierzu **Kapitel 3.2.1.8** bzw. **Tab. 3.13**).

- Hinsichtlich einer logistischen Betrachtungsweise wird die **Dicke** als Zielgröße ausgewählt: die *Dicke* ist für die Produktionsschritte der Verpackung von essentieller Bedeutung, da die Güte und Störungsanfälligkeit der Blistermaschinen stark davon abhängt und damit im Endeffekt und weitesten Sinne auch der Zeitpunkt, wo die marktreifen, verpackten Tabletten zum Konsumenten gelangen.
- Um die genaue Abhängigkeit zwischen der Dicke und der Presskraft zu untersuchen, wird an dieser Stelle auch die **Presskraft** als Zielgröße gewählt, wobei dabei in dieser Untersuchung die *Dicke* als Qualitäts-*Input* eingestuft wird.
- Andererseits ist die **Zerfallszeit** für die Solida-Produktion ein sehr wichtiger Parameter und gibt Aufschluss auf die Endqualität der Tabletten. Er ist einer der entscheidenden Faktoren beim Freigabeentscheid der produzierten Tabletten.
- Auch die Wirkstofffreisetzung ist für den Freigabeentscheid produzierter Tabletten massgeblich. Bei den diversen Werten der Freisetzung von Wirkstoff X und Wirkstoff Y wird aufgrund der grössten Relevanz die **Freisetzung von Wirkstoff X** ausgewählt.

3.2.3.3 MLR mit Zielgrösse “Dicke”

Untenstehend ist das Resultat der MLR in *The Unscrambler*® abgebildet (**Abb. 3.55**), wo die Zielgrösse *Dicke* auf ihre Zusammenhänge mit den *relevantesten Qualitäts-Inputs* (**Tab. 3.12**) untersucht wurde.

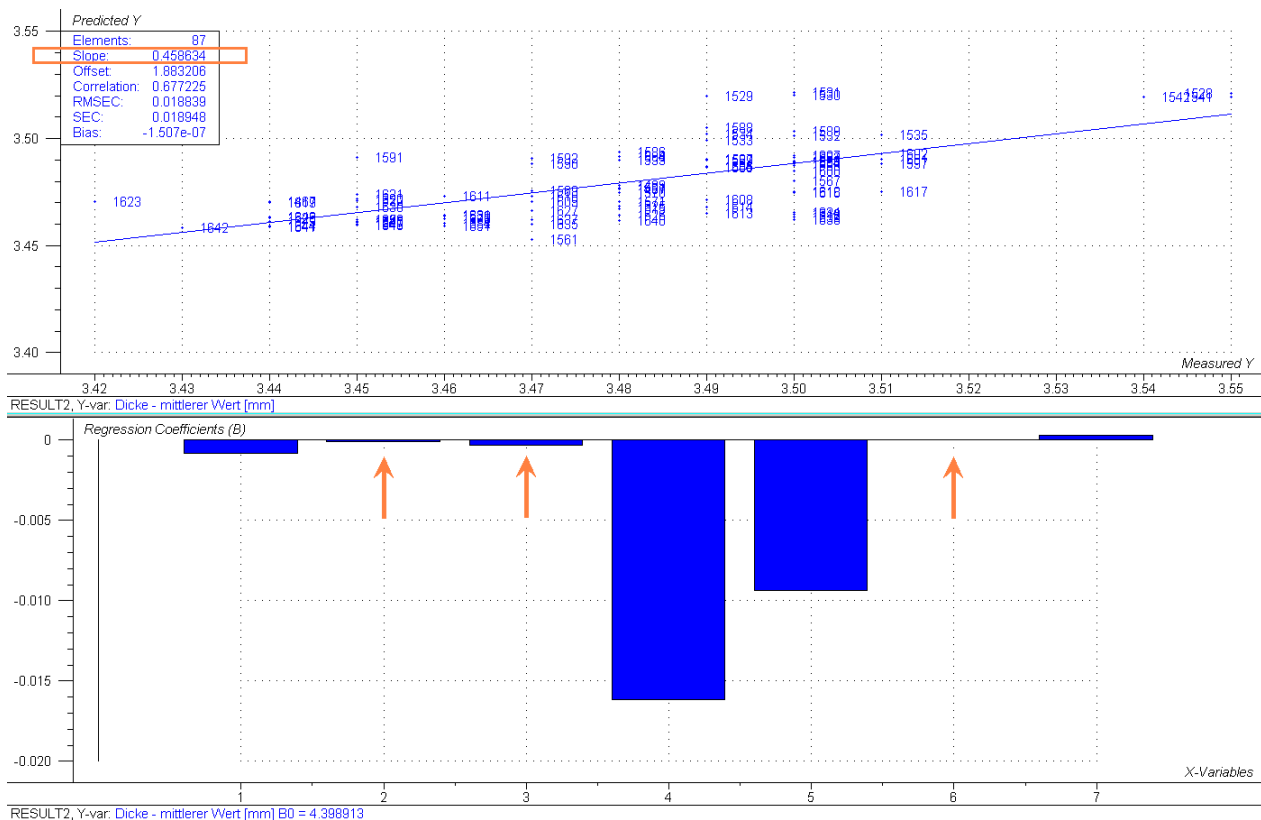


Abb. 3.55 MLR mit Zielgrösse “Dicke” und den relevanten Qualitäts-Inputs
(aussortierbare Variablen mit Pfeilen gekennzeichnet)

Aus der MLR zwischen der “Dicke” als Zielgrösse y und den relevanten Qualitäts-Inputs, namentlich

- der Batch-ID Teilgranulat A als x_1
- der Trocknungszeit Teilgranulat A bis Endpunkt abs. Feuchte als x_2
- der Trocknungszeit Teilgranulat B bis Endpunkt abs. Feuchte als x_3
- der verwendete Tablettiermaschine als x_4
- der Presskraft als x_5
- der Leistung der Tablettiermaschine als x_6

- sowie der Batch-ID verpresste Charge als

x_7

resultiert ein Regressionsmodell mit einem sehr guten Bestimmtheitsmass von **0.46**.

Man kann erkennen (**Abb. 3.55**, orangene Pfeile), dass

- Variable Nr. 2 (Trocknungszeit Teilgranulat A bis Endpunkt abs. Feuchte),
- Variable Nr. 3 (Trocknungszeit Teilgranulat B bis Endpunkt abs. Feuchte) sowie
- Variable Nr. 6 (Leistung der Tablettiermaschine)

verschwindend kleine Regressionskoeffizienten aufweisen und somit für eine weitere MLR aussortiert werden können.

Das Resultat der MLR, welche ohne diese drei Variablen durchgeführt wurde, ist in **Abb. 3.56** dargestellt.

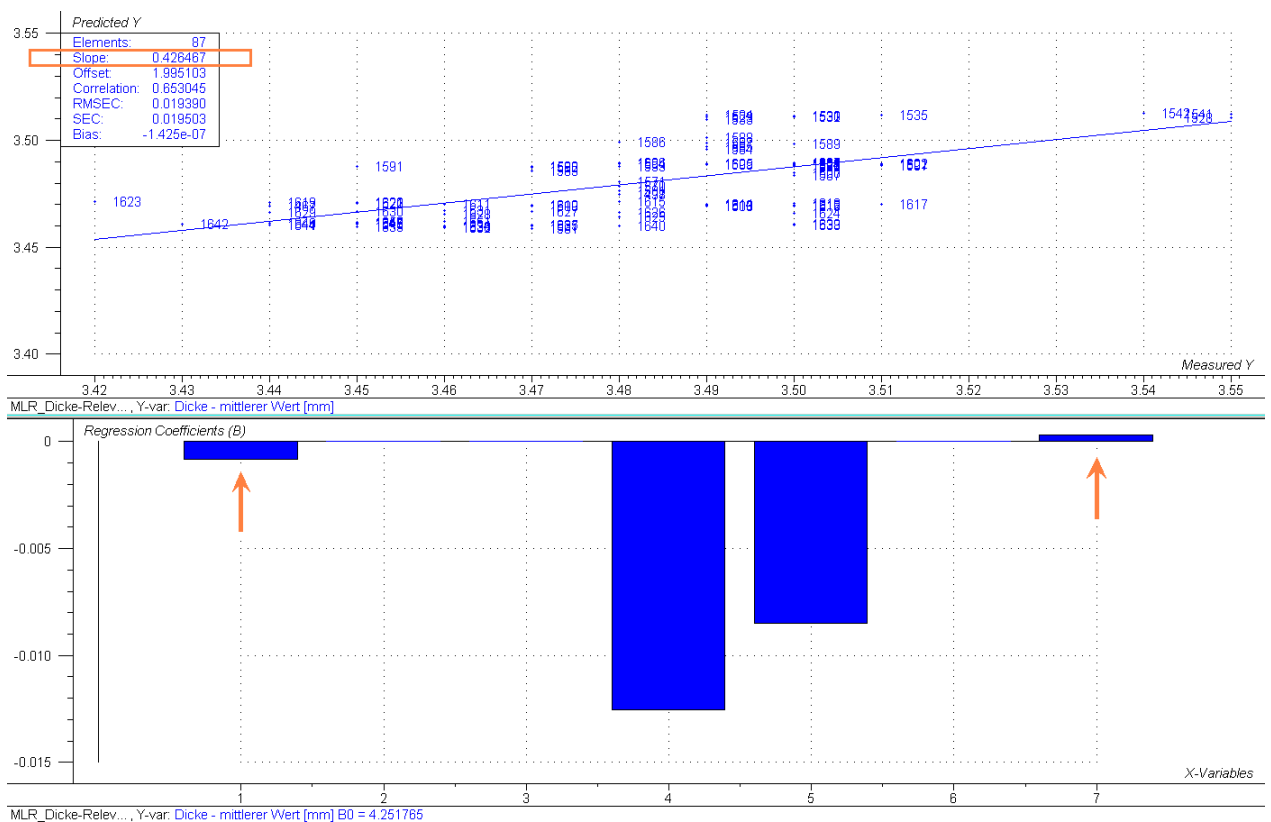


Abb. 3.56 MLR mit Zielgrösse "Dicke" und den relevanten Qualitäts-Inputs nach Reduktion der Variablen Nr. 2, Nr. 3 und Nr. 6 (weiter aussortierbare Variablen mit Pfeil gekennzeichnet)

Die MLR weist nun ein Bestimmtheitsmass von **0.43** auf, was zeigt, dass die zuvor aussortierten Variablen Nr. 2, Nr. 3 und Nr. 6 keinen signifikanten Informationsverlust bei der Beschreibung der Varianz mit sich brachten. Des weiteren ist in **Abb. 3.56** erkennbar (orangener Pfeil), dass auch

- Variable Nr. 7 (Batch-ID verpresste Charge) sowie
- Variable Nr. 1 (Batch-ID Teilgranulat A)

einen wesentlich geringeren Regressionskoeffizienten als die übrigen aufweisen und somit auch aussortiert werden können.

Das Resultat nach einer erneuten MLR ohne diese Variablen ist untenstehend abgebildet (**Abb. 3.57**), wobei sich dabei das Bestimmtheitsmass (**0.39**) nicht signifikant veränderte. Dies bedeutet, dass das Eliminieren der Variablen Nr. 1 und Nr. 7 zu keinem nennenswerten Informationsverlust bei der Beschreibung der Varianz geführt hat.

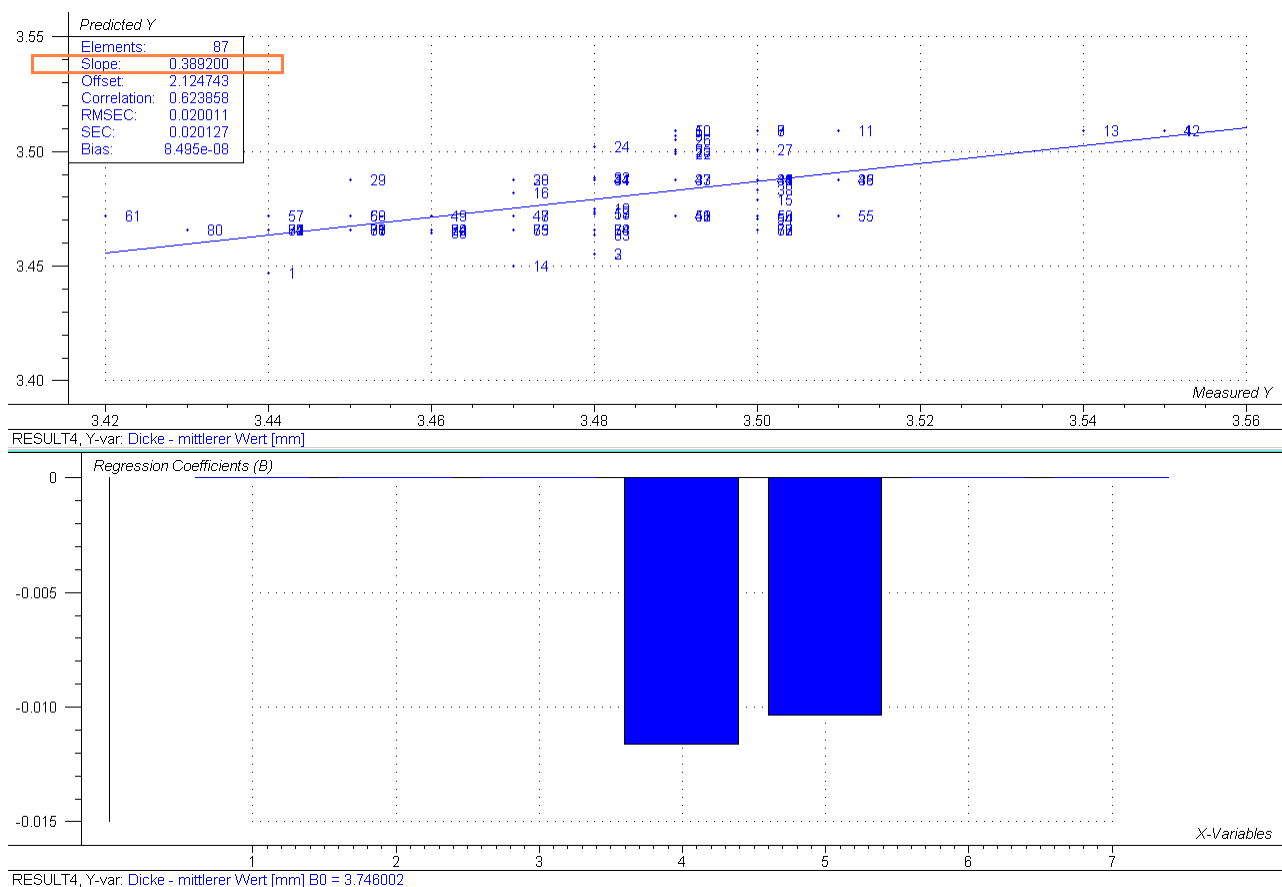


Abb. 3.57 MLR mit Zielgrösse "Dicke" und den relevanten Qualitäts-Inputs
(nach zusätzlicher Reduktion der Variablen Nr. 1 und Nr. 7)

Ein weiteres Aussortieren von Variablen ist aufgrund der gleichmässigen Verteilung der Werte der Regressionskoeffizienten nicht mehr möglich und würde zu keinem sinnvollen Ergebnis führen.

Die resultierende Regressionsgleichung oder Regressionsmodell kann somit als

$$y = 3.7 - 0.012 x_4 - 0.01 x_5 \quad (3.2)$$

dargestellt werden und weist ein Bestimmtheitsmass r^2 von **0.39** auf.

Untenstehend ist das Regressionsmodell in **Tab. 3.15** nochmals zusammengefasst, wobei dort die relevantesten Einflussgrösse nach ihrer Wichtigkeit geordnet absteigend aufgeführt sind.

Tab. 3.15 Relevanteste Einflussgrössen der MLR mit Zielgrösse "Dicke"

MLR / Zielgrösse y	Relevanteste Einflussgrössen x_i
Dicke	<ul style="list-style-type: none"> • Wahl Tablettiermaschine • Presskraft
Bestimmtheitsmass r^2 : 0.39	

Die Presskraft übt dabei auf die Zielgrösse "Dicke" einen kleineren Einfluss als die Wahl der Tablettiermaschine aus.

Bereits in **Kapitel 3.2.2.2** wurde ja anhand der errechneten Bestimmtheitsmasses zweier Variablen der Einfluss der Materialeigenschaften auf die Dicke nachgewiesen. Der Einfluss der Batch-ID der verpressten Charge ist aber offenbar doch etwas kleiner und vernachlässigbar, wie diese MLR nun gezeigt hat.

3.2.3.4 MLR mit Zielgrösse “Presskraft”

Untenstehend ist das Resultat der MLR in *The Unscrambler*® abgebildet (**Abb. 3.58**), wo die Zielgrösse *Presskraft* auf ihre Zusammenhänge mit den *relevantesten Qualitäts-Inputs* (**Tab. 3.12**) untersucht wurde. Die *Dicke* fliesst dabei als Qualitäts-Input in die Analyse mit ein.

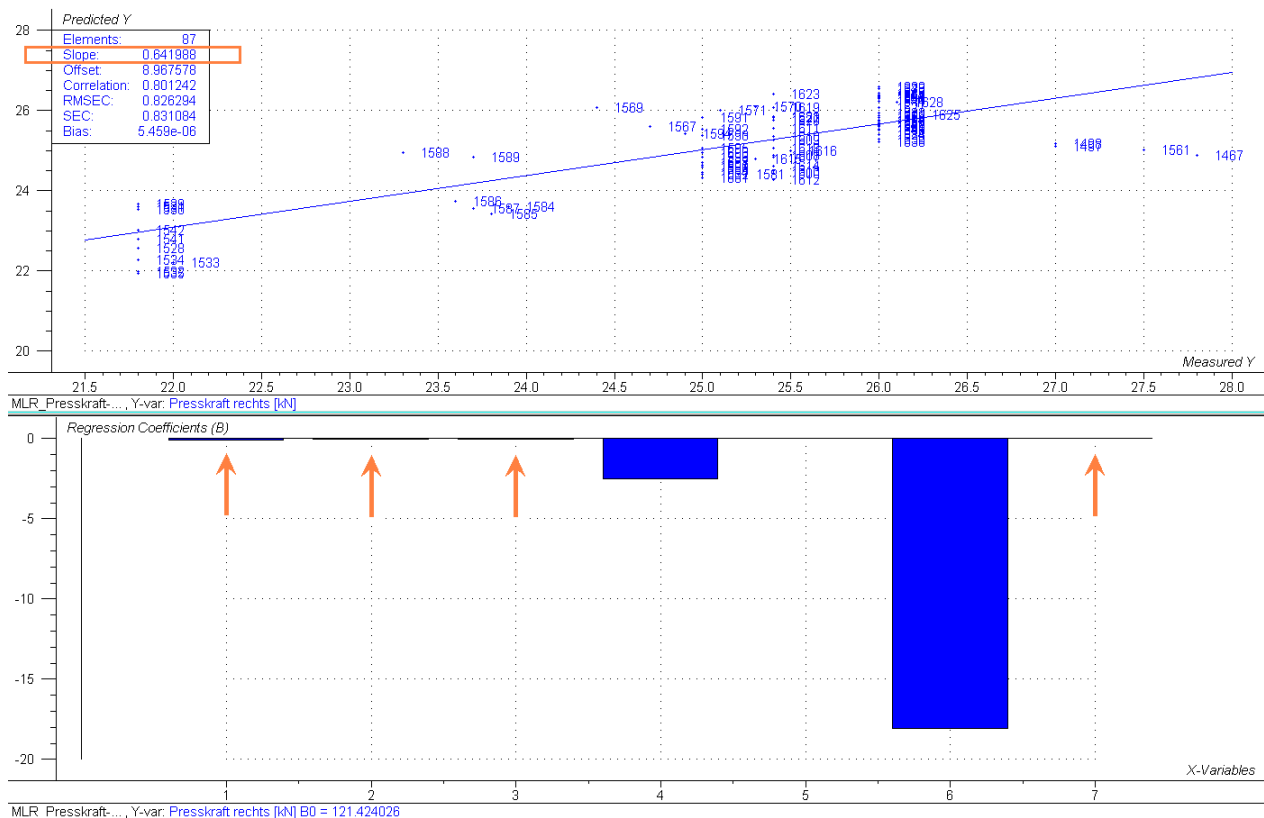


Abb. 3.58 MLR mit Zielgrösse “Presskraft” und den relevanten Qualitäts-Inputs
(aussortierbare Variablen mit Pfeilen gekennzeichnet)

Aus der MLR zwischen der “Presskraft” als Zielgrösse y und den relevanten Qualitäts-Inputs,

- der Batch-ID Teilgranulat A als x_1
- der Trocknungszeit Teilgranulat A bis Endpunkt abs. Feuchte als x_2
- der Trocknungszeit Teilgranulat B bis Endpunkt abs. Feuchte als x_3
- der verwendete Tablettiermaschine als x_4
- der Leistung der Tablettiermaschine als x_5
- der Dicke als x_6

- sowie der Batch-ID verpresste Charge als

x_7

resultiert ein Regressionsmodell mit einem Bestimmtheitsmass von **0.64**.

Die stufenweise Elimination von Variablen und durchgeführten MLR's hat gezeigt, dass untenstehende Variablen aussortiert werden können (**Abb. 3.58**, orangene Pfeile), ohne dass dies einen signifikanten Verlust bei der Beschreibung der Varianz bzw. des Bestimmtheitsmasses zur Folge hätte:

- Variable Nr. 1 (Batch-ID Teilgranulat A),
- Variable Nr. 2 (Trocknungszeit Teilgranulat A bis Endpunkt abs. Feuchte),
- Variable Nr. 3 (Trocknungszeit Teilgranulat B bis Endpunkt abs. Feuchte),
- Variable Nr. 7 (Batch-ID verpresste Charge).

Das Resultat der MLR, welche ohne diese vier Variablen durchgeführt wurde, ist in **Abb. 3.59** dargestellt.

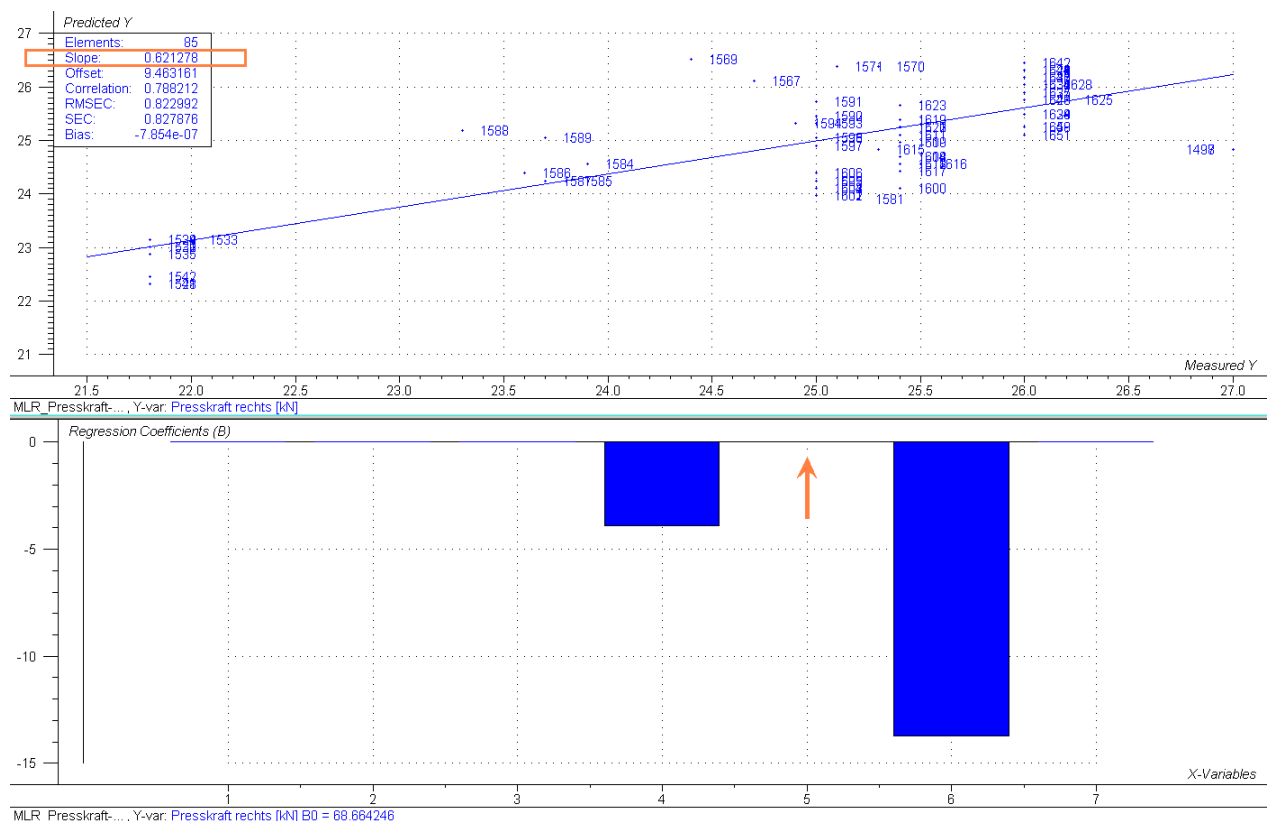


Abb. 3.59 MLR mit Zielgrösse "Presskraft" und den relevanten Qualitäts-Inputs nach Reduktion der Variablen Nr. 1, Nr. 2, Nr. 3 und Nr. 7 (weiter aussortierbare Variable mit Pfeil gekennzeichnet)

Die MLR weist nun ein Bestimmtheitsmass von **0.62** auf, was zeigt, dass die zuvor aussortierten Variablen überhaupt keinen signifikanten Informationsverlust bei der Beschreibung der Varianz herbeigeführt hatten.

In **Abb. 3.59** ist zu erkennen (orangener Pfeil), dass Variable Nr. 5 (Leistung der Tablettiermaschine) im Gegensatz zu den beiden Variablen Nr. 4 und Nr. 6 einen wesentlich kleineren Regressionskoeffizienten als die übrigen aufweist.

Wenn die Variable Nr. 5 nun aussortiert wird und eine weitere MLR gerechnet wird, zeigt uns allerdings das Resultat in **Abb. 3.60**, dass neben der drastischen Abnahme des Regressionskoeffizienten der Variable Nr. 4 (grüner Pfeil) auch das Bestimmtheitsmass nur noch einen Wert von **0.34** aufweist (grün markiert).

Die Leistung der Tablettiermaschine hat somit offenbar einen signifikanten Informationsgehalt bei der Beschreibung der Varianz der Zielgrösse Presskraft und darf deshalb nicht aussortiert werden.

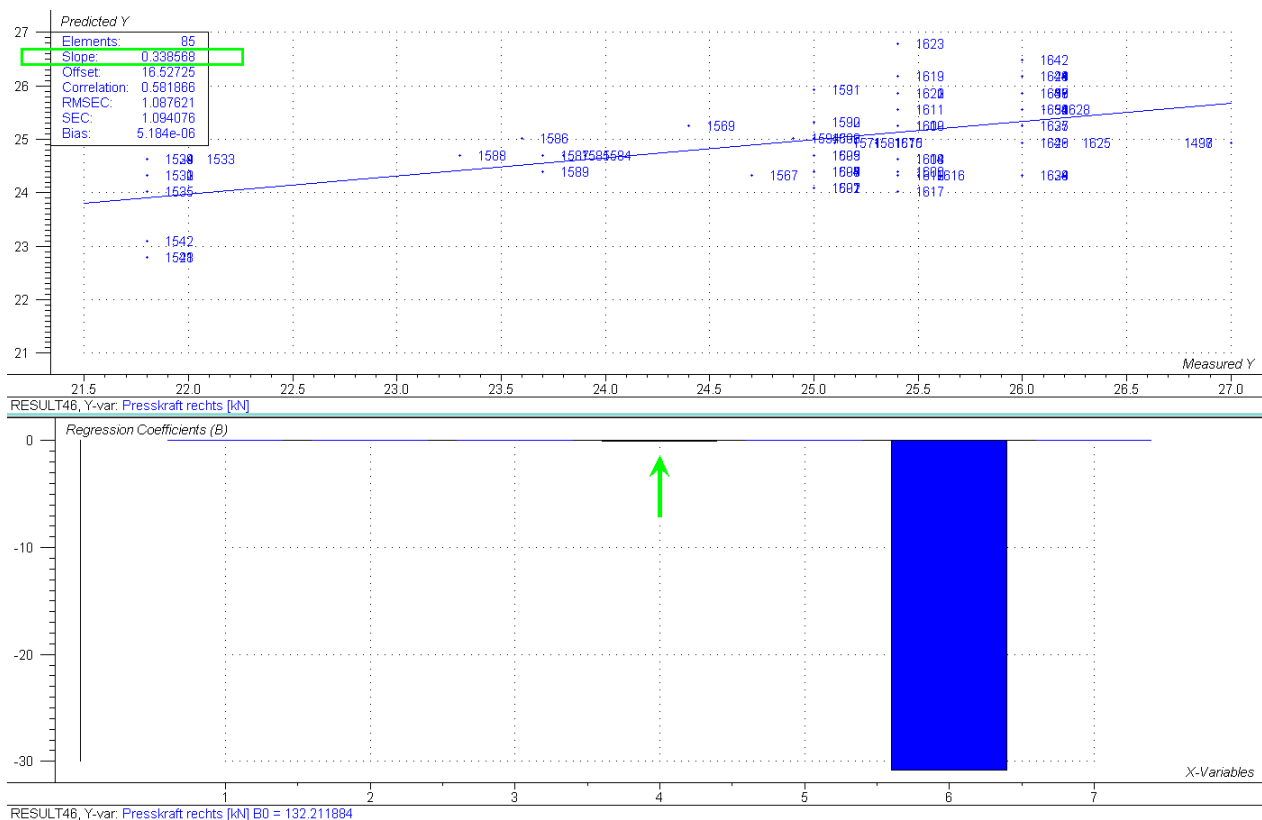


Abb. 3.60 MLR mit Zielgrösse “Presskraft” und den relevanten Qualitäts-Inputs nach zusätzlicher Reduktion der Variable Nr. 5 (resultierender Informationsverlust ist grün gekennzeichnet)

Demzufolge ist im Endeffekt die resultierende MLR in **Abb. 3.59** dargestellt und die Regressionsgleichung lässt sich damit als

$$y = 68.7 - 3.9 x_4 + 0.03 x_5 - 13.7 x_6 \quad (3.3)$$

aufstellen. Sie weist ein Bestimmtheitsmass r^2 von **0.62** auf.

Tab. 3.16 fasst die Informationen dieser MLR nochmals zusammen, wobei die relevantesten Einflussgrösse nach ihrer Wichtigkeit geordnet absteigend aufgeführt sind; die Leistung der Tablettiermaschine hat einen signifikant geringen Einfluss auf die Presskraft als die Dicke sowie die Wahl der Tablettiermaschine.

Tab. 3.16 Relevanteste Einflussgrössen der MLR mit Zielgrösse "Presskraft"

MLR / Zielgrösse y	Relevanteste Einflussgrössen x_i
Presskraft	<ul style="list-style-type: none"> • Dicke • Wahl Tablettiermaschine • Leistung Tablettiermaschine
Bestimmtheitsmass r^2 : 0.62	

Im Gegensatz zur MLR mit der Zielgrösse "Dicke" üben bei dieser MLR die beiden Batch-ID's keinen Einfluss auf die Zielgrösse "Presskraft" aus. Dies scheint interessanterweise darauf hin zu deuten, dass die Materialeigenschaften hauptsächlich die Dicke beeinflussen und die Presskraft wiederum von der Dicke abhängig ist.

Das Bestimmtheitsmass r^2 ist bei dieser MLR, wo die "Presskraft" als Zielgrösse und die Dicke als Qualitäts-Input gewählt wurde, mit 0.62 fast doppelt so hoch wie bei der MLR mit der "Dicke" als Zielgrösse und der Presskraft als Qualitäts-Input (dort betrug das Bestimmtheitsmass lediglich 0.38).

Offenbar ist die Presskraft mehr von der Dicke (und damit von den Materialeigenschaften) abhängig, als umgekehrt die Dicke von der Presskraft.

3.2.3.5 MLR mit Zielgrösse “Zerfallszeit”

Untenstehende Abbildung (**Abb. 3.61**) zeigt das Resultat der MLR, wo die Zielgrösse *Zerfallszeit* auf ihre Zusammenhänge mit den *relevantesten Qualitäts-Inputs* untersucht wurde.

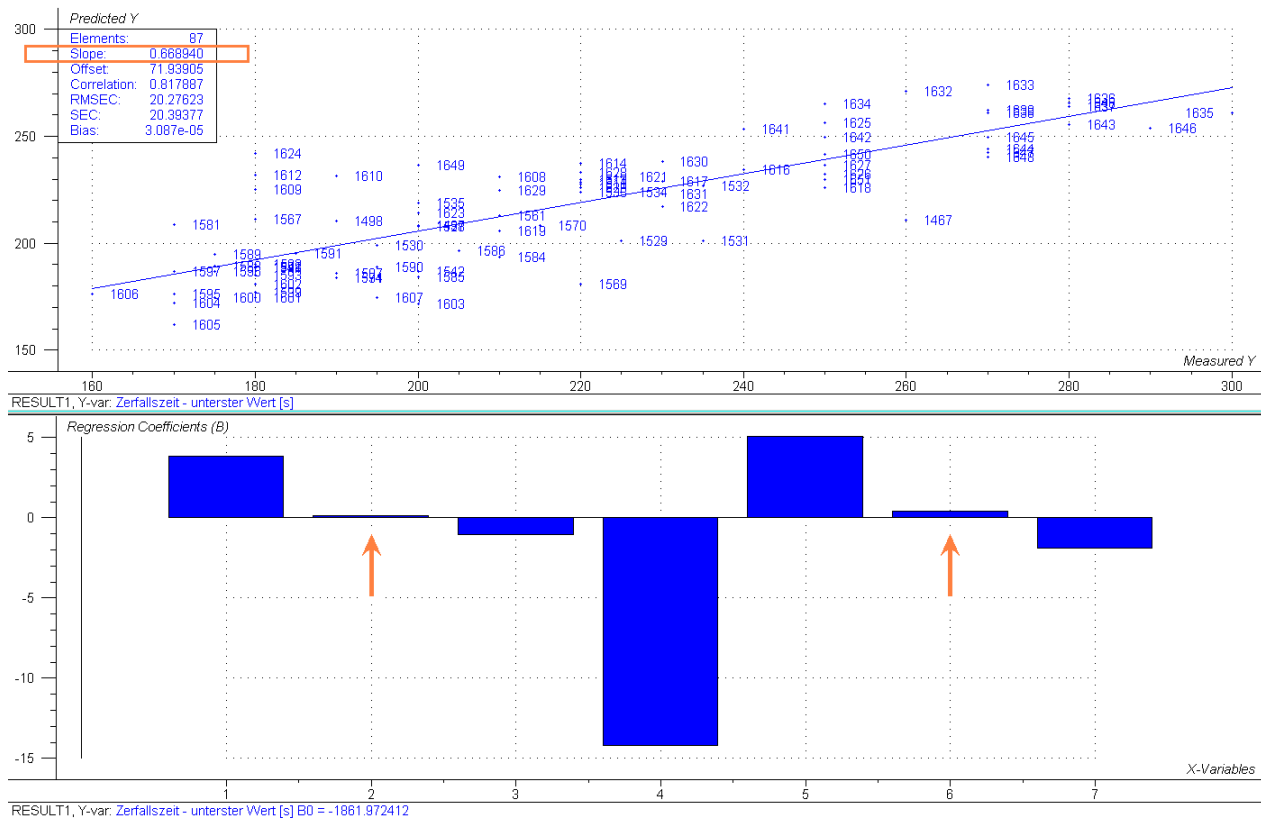


Abb. 3.61 MLR mit Zielgrösse “Zerfallszeit” und den relevanten Qualitäts-Inputs
(aussortierbare Variablen mit Pfeilen gekennzeichnet)

Die relevanten Qualitäts-Inputs, welcher in der MLR der “Zerfallszeit” als Zielgrösse y berücksichtigt wurden, lauten (basierend auf **Tab. 3.12**) wie vorhin bereits

- Batch-ID Teilgranulat A als x_1
- Trocknungszeit Teilgranulat A bis Endpunkt abs. Feuchte als x_2
- Trocknungszeit Teilgranulat B bis Endpunkt abs. Feuchte als x_3
- verwendete Tablettiermaschine als x_4
- Presskraft als x_5
- Leistung der Tablettiermaschine als x_6
- sowie Batch-ID verpresste Charge als x_7 .

Dieses Regressionsmodell weist nun sogar ein Bestimmtheitsmass von **0.67** auf.

Man kann erkennen (**Abb. 3.61**, orangene Pfeile), dass diesmal

- Variable Nr. 2 (Trocknungszeit Teilgranulat A bis Endpunkt abs. Feuchte) sowie
- Variable Nr. 6 (Leistung der Tablettiermaschine)

verschwindend kleine Regressionskoeffizienten aufweisen und somit für eine weitere MLR aussortiert werden können.

Das Resultat der MLR, welche ohne diese drei Variablen durchgeführt wurde, ist in **Abb. 3.62** dargestellt.

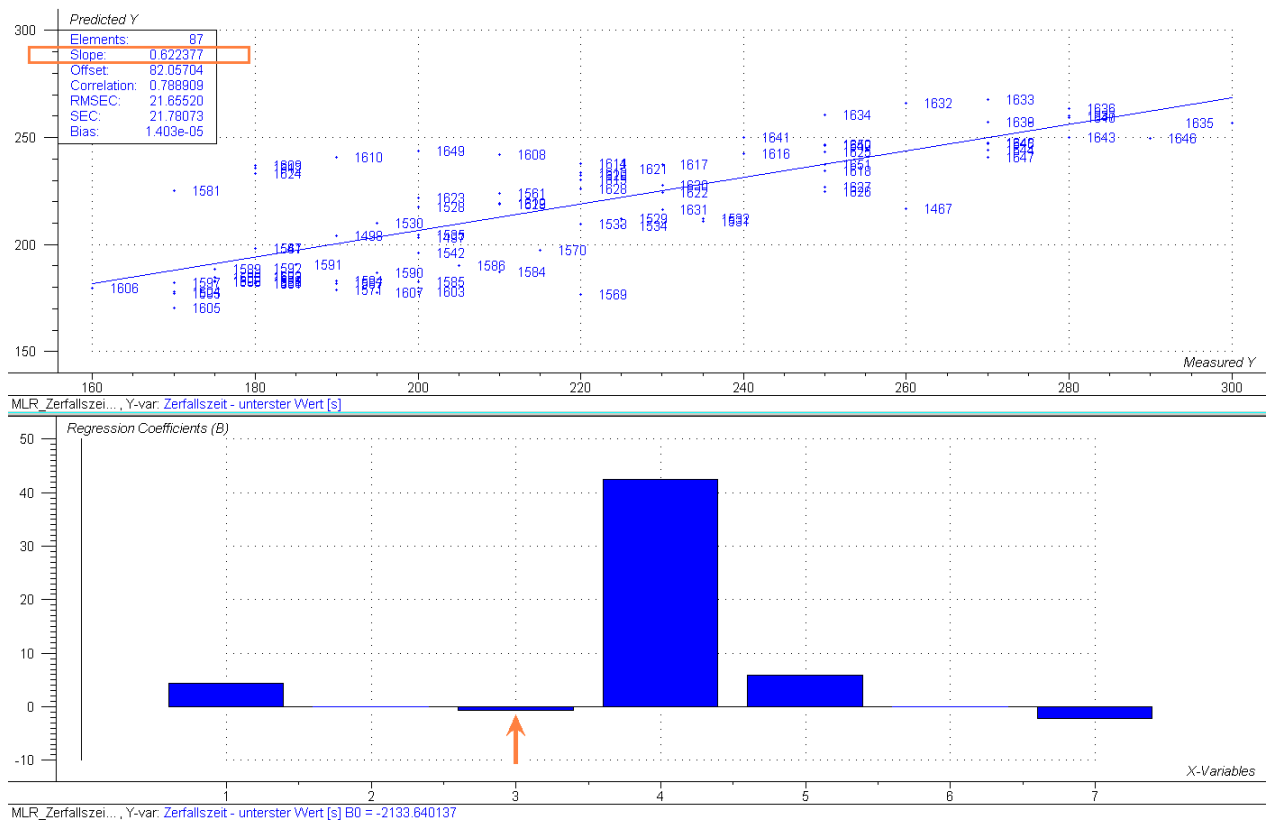


Abb. 3.62 MLR mit Zielgrösse “Zerfallszeit” und den relevanten Qualitäts-Inputs nach Reduktion der Variablen Nr. 2 und Nr. 6 (weiter aussortierbare Variable ist mit Pfeil gekennzeichnet)

Die MLR weist jetzt ein Bestimmtheitsmass von **0.62** auf, was zeigt, dass auch hier die zuvor aussortierten Variablen keinen signifikanten Informationsverlust bei der Beschreibung der Varianz verursachen.

In **Abb. 3.62** ist auch erkennbar (orangener Pfeil), dass Variable Nr. 3 (Trocknungszeit Teilgranulat B bis Endpunkt abs. Feuchte) einen wesentlich kleineren Regressionskoeffizienten als die übrigen aufweist und somit aussortiert werden kann.

Nach einer erneuten MLR ohne diese Variable weist das Regressionsmodell (**Abb. 3.63**) noch ein Bestimmtheitsmass von **0.57** auf was erklärt, dass das Aussortieren dieser Variable aufgrund des nicht signifikanten Verlustes an Korrelation zulässig ist und zu keinem Informationsverlust führt.

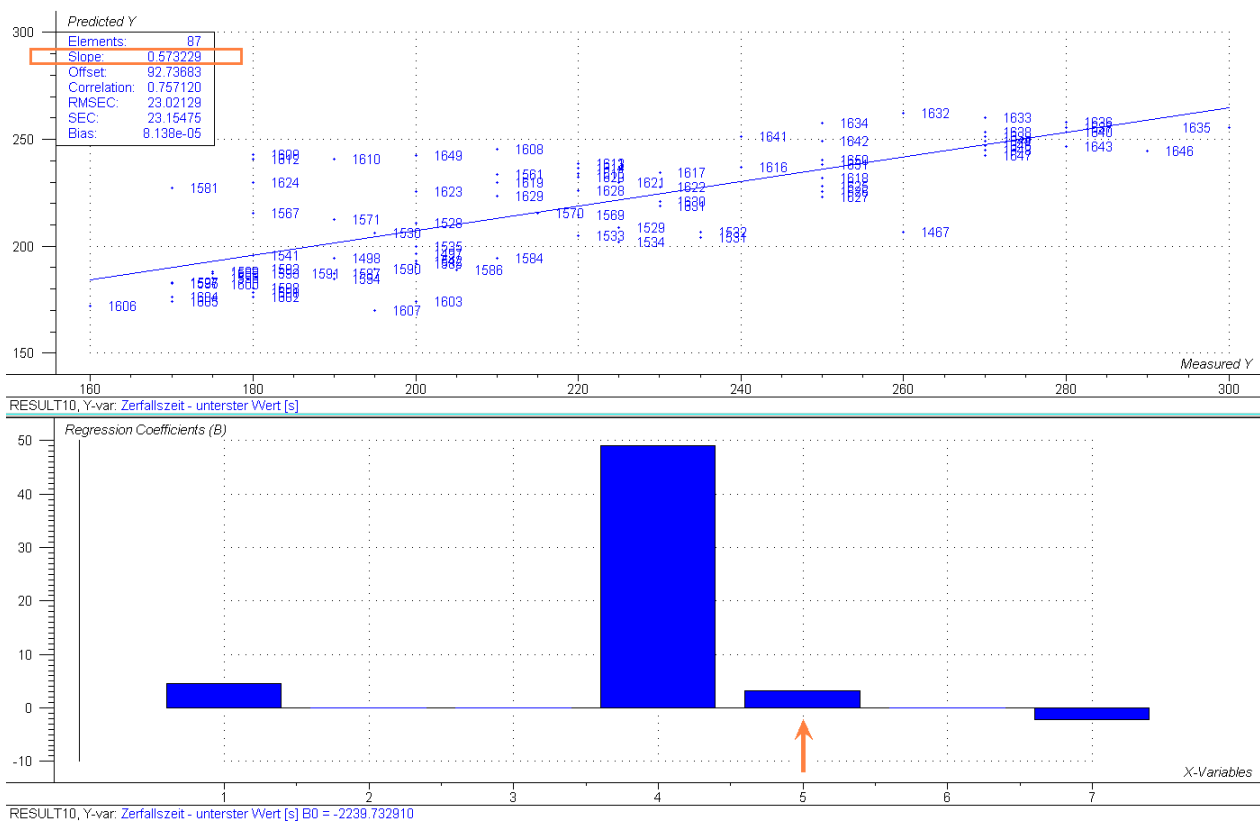


Abb. 3.63 MLR mit Zielgrösse "Zerfallszeit" und den relevanten Qualitäts-Inputs
(nach zusätzlicher Reduktion der Variable Nr. 3)

Es ist in **Abb. 3.63** zu erkennen, dass Variable Nr. 5 (orange markiert) wegen des geringen Wertes des Regressionskoeffizienten aussortiert werden kann.

Die MLR, welche ohne diese Variable gerechnet wurde, ist in **Abb. 3.64** dargestellt. Das Bestimmtheitsmass liegt dabei beinahe unverändert auf **0.56**, was zeigt, dass dies keinen Informationsverlust zur Folge hatte.

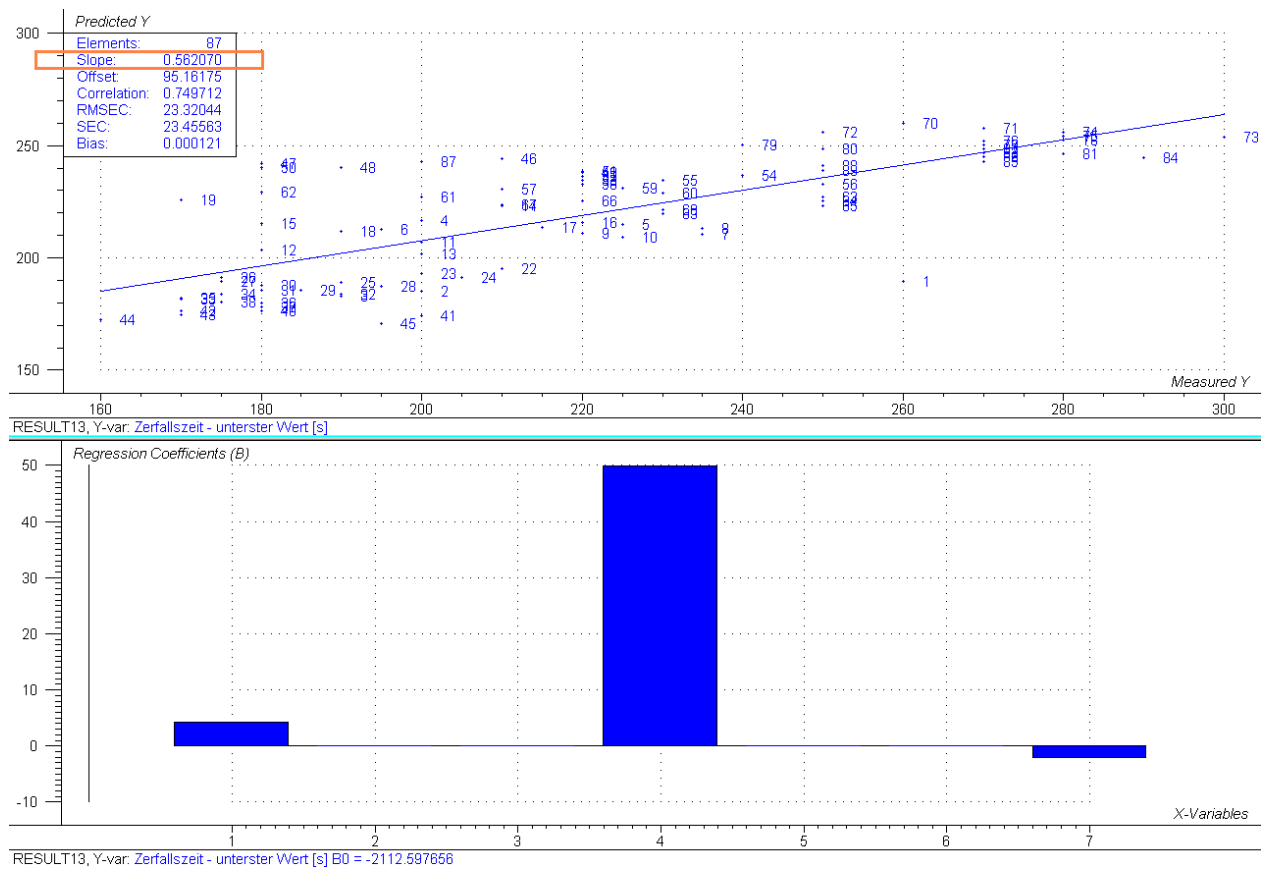


Abb. 3.64 MLR mit Zielgrösse “Zerfallszeit” und den relevanten Qualitäts-Inputs
(nach zusätzlicher Reduktion von Variable Nr. 5)

Ein weiteres Aussortieren von Variablen ist nun nicht mehr möglich, wie **Abb. 3.65** zeigt:

Neben dem Rückgang des Bestimmtheitsmasses auf 0.51 würde auch der Regressionskoeffizient der verbleibenden Variable Nr. 1 auf beinahe null zurückgehen (**Abb. 3.65**, grün markiert), falls Variable Nr. 7 (mit dem geringsten Regressionskoeffizienten) für eine weitere MLR aussortiert werden würde.

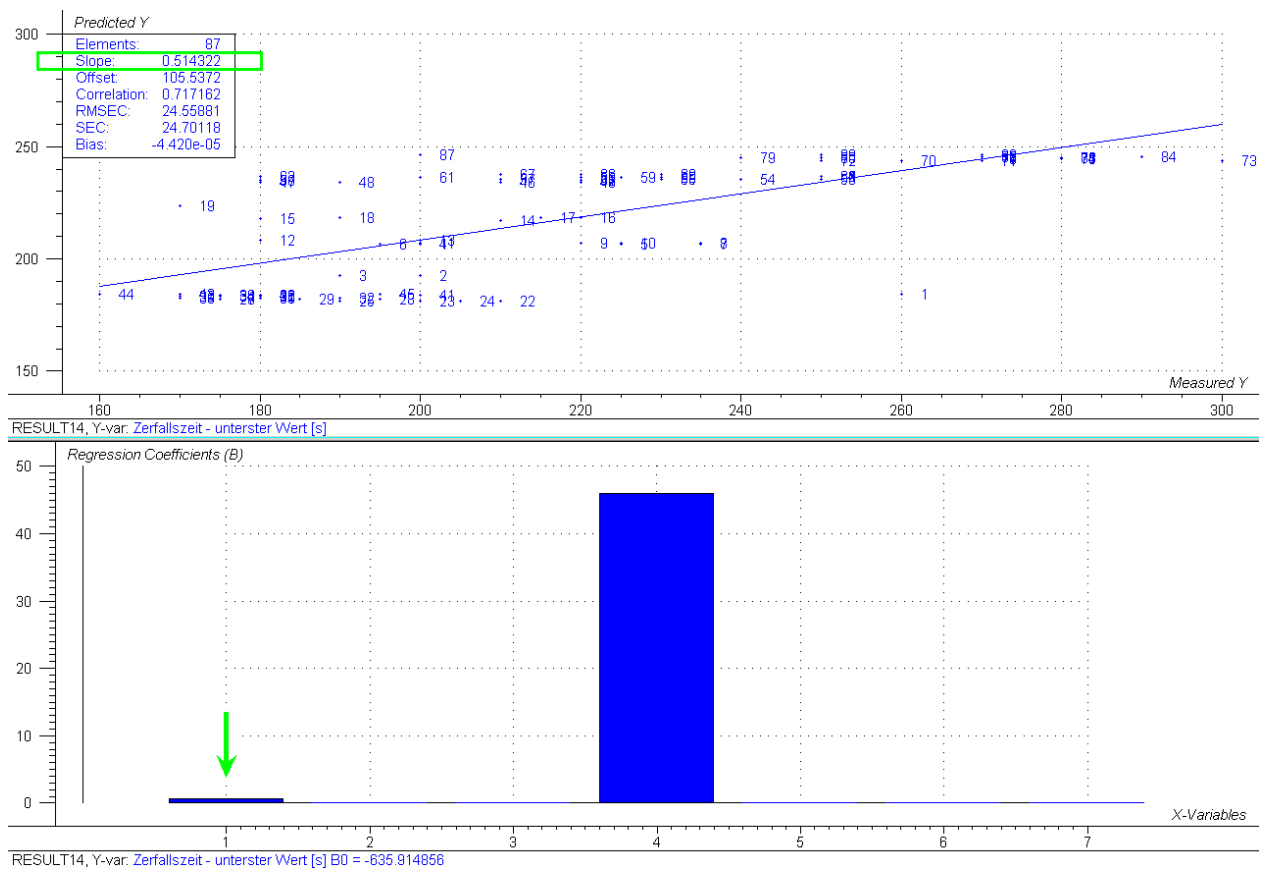


Abb. 3.65 MLR mit Zielgrösse “Zerfallszeit” und den relevanten Qualitäts-Inputs nach zusätzlicher Reduktion von Variable Nr. 7 (resultierender Informationsverlust grün gekennzeichnet)

Somit ist das resultierende Regressionsmodell in **Abb. 3.64** dargestellt: Die Regressionsgleichung lässt sich als

$$y = -2112.6 + 4.2 x_1 + 49.9 x_4 - 1.9 x_7 \quad (3.4)$$

dargestellt werden und besitzt ein Bestimmtheitsmass r^2 von **0.56**.

Untenstehend ist dieses Regressionsmodell in **Tab. 3.15** nochmals zusammengefasst, wobei auch dort die relevantesten Einflussgrösse nach ihrer Wichtigkeit geordnet absteigend aufgeführt sind.

Tab. 3.17 Relevanteste Einflussgrössen der MLR mit Zielgrösse "Zerfallszeit"

MLR / Zielgrösse y	Relevanteste Einflussgrössen x_i
Zerfallszeit	<ul style="list-style-type: none"> • Wahl Tablettiermaschine • Batch-ID Teilgranulat A • Batch-ID verpresste Charge
Bestimmtheitsmass r^2 : 0.56	

Die Wahl der Tablettiermaschine hat dabei aber offenbar den weitaus grössten Einfluss auf die "Zerfallszeit" als Zielgrösse.

Der Einfluss der beiden Batch-ID's weist auch hier darauf hin, dass die Materialeigenschaften einen wesentlichen Einfluss auf die Dicke ausüben. Dies wurde ja auch bereits in **Kapitel 3.2.2.2** nachgewiesen.

3.2.3.6 MLR mit Zielgrösse “Freisetzung Wirkstoff X”

Untenstehende Abbildung (**Abb. 3.66**) zeigt das Resultat der MLR, wo die Zielgrösse *Freisetzung Wirkstoff X* auf ihre Zusammenhänge mit den *relevantesten Qualitäts-Inputs* untersucht wurde.

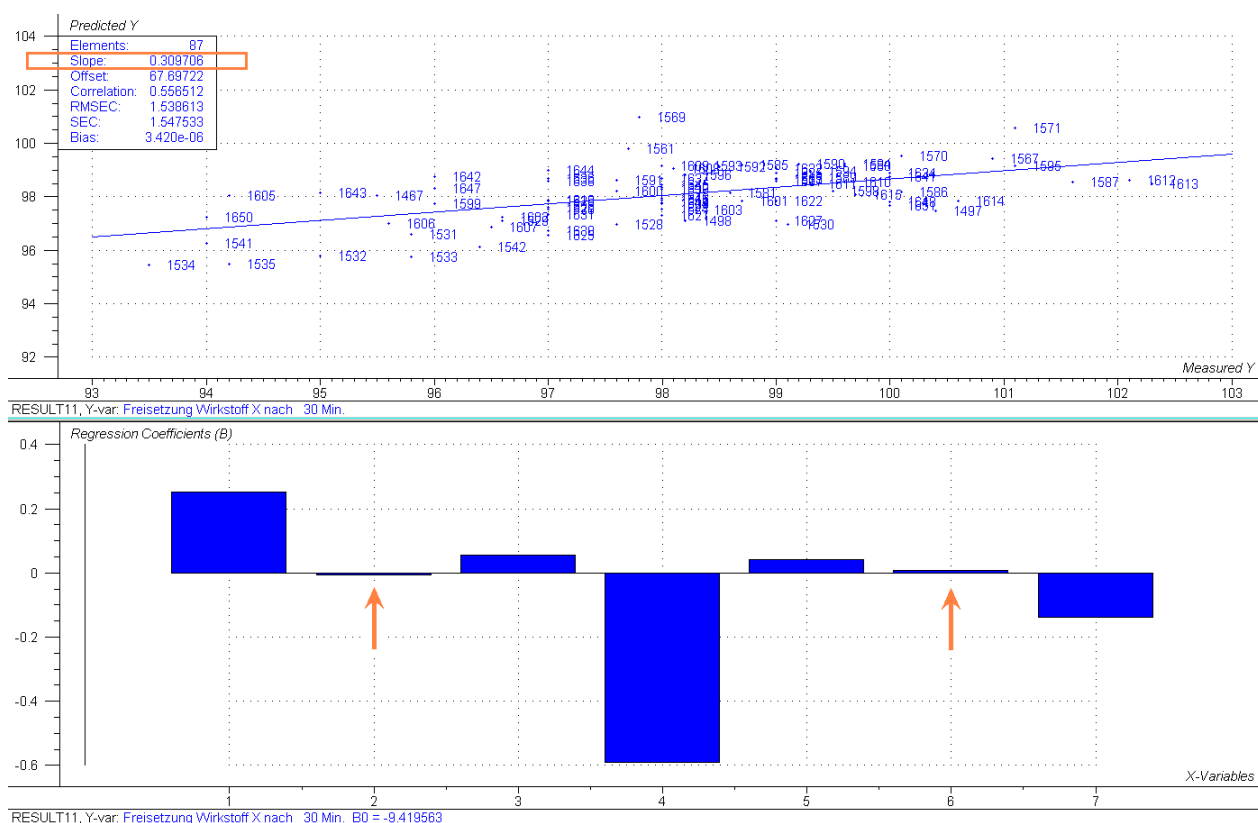


Abb. 3.66 MLR mit Zielgrösse “Freisetzung Wirkstoff X” und den relevanten Qualitäts-Inputs
(aussortierbare Variablen mit Pfeilen gekennzeichnet)

Die relevanten Qualitäts-Inputs, welcher in der MLR der “Freisetzung Wirkstoff X” als Zielgrösse *y* berücksichtigt wurden, lauten (basierend auf **Tab. 3.12**) wie vorhin bereits

- Batch-ID Teilgranulat A als x_1
- Trocknungszeit Teilgranulat A bis Endpunkt abs. Feuchte als x_2
- Trocknungszeit Teilgranulat B bis Endpunkt abs. Feuchte als x_3
- verwendete Tablettiermaschine als x_4
- Presskraft als x_5
- Leistung der Tablettiermaschine als x_6

- sowie Batch-ID verpresste Charge als

x_7 .

Das errechnete Regressionsmodell weist diesmal ein Bestimmtheitsmass von **0.31** auf.

Man kann erkennen (**Abb. 3.66**, orangene Pfeile), dass auch hier

- Variable Nr. 2 (Trocknungszeit Teilgranulat A bis Endpunkt abs. Feuchte) sowie
- Variable Nr. 6 (Leistung der Tablettiermaschine)

verschwindend kleine Regressionskoeffizienten aufweisen und somit für eine weitere MLR aussortiert werden können.

Das Resultat der MLR, welche ohne diese drei Variablen durchgeführt wurde, ist in **Abb. 3.67** dargestellt.



Abb. 3.67 MLR mit Zielgrösse "Freisetzung Wirkstoff X" und den relevanten Qualitäts-Inputs (nach Reduktion der Variablen Nr. 2 und Nr. 6)

Die MLR weist nun ein Bestimmtheitsmass von **0.29** auf, was zeigt, dass die zuvor aussor-

tierten Variablen keinen signifikanten Informationsverlust bei der Beschreibung der Varianz hierbeigeführt hatten.

Aufgrund der relativ gleichmässigen Werteverteilung der resultierenden Regressionskoeffizienten können keine weiteren Variablen aussortiert werden, was zu dem resultierenden Regressionsgleichung

$$y = -20.53 + 0.26 x_1 + 0.07x_3 + 0.22 x_4 + 0.16 x_5 - 0.14 x_7 \quad (3.5)$$

führt. Das Bestimmtheitsmass r^2 dieses Regressionsmodells beträgt **0.29**.⁹⁴

Tab. 3.18 Relevanteste Einflussgrössen der MLR mit Zielgrösse "Freisetzung Wirkstoff X"

MLR / Zielgrösse y	Relevanteste Einflussgrössen x_i
Freisetzung Wirkstoff X	<ul style="list-style-type: none"> • Batch-ID Teilgranulat A • Wahl Tablettiermaschine • Presskraft • Batch-ID verpresste Charge • Trocknungszeit Teilgranulat B bis Endpunkt abs. Feuchte
Bestimmtheitsmass r^2 : 0.29	

Am meisten hängt die Freisetzung von Wirkstoff X dabei von der Batch-ID Teilgranulat A, der verwendeten Tablettiermaschine sowie der Presskraft ab.

⁹⁴ Dieses etwas geringere Bestimmtheitsmass weist unter anderem auch darauf hin, dass es noch andere Parameter geben muss, welche einen Einfluss auf die Wirkstofffreisetzung ausüben.

3.2.3.7 Vergleich der Einflussgrössen “Dicke” und “Presskraft” anhand der MLR

Gemäss Definition der Qualitätsattribute wurde die **Dicke** als *Qualitäts-Output* eingestuft, da sie den Zustand eines Materials bzw. der fertigen Tablette charakterisiert (vgl. hierzu **Kapitel 2.2.2.2**): somit wurde bei den vorherigen durchgeführten Regressionsanalysen die Dicke lediglich als Zielgrösse bzw. abhängige Variable gewählt.

Im Gegensatz dazu wurde bei den Regressionsanalysen die **Presskraft** als Einflussgrösse bzw. unabhängige Variable gewählt, da sie entsprechend der Definition der Qualitätsattribute als ein zu verändernder Parameter einen *Qualitäts-Input* darstellt.

Da die Presskraft und die Dicke einen starken Zusammenhang besitzen, wäre es durchaus interessant, wenn man die Dicke und die Presskraft bei der Gruppierung der Qualitätsattribute quasi “vertauschen” und so die **Dicke** als Einflussgrösse bzw. *Qualitäts-Input* in die Regressionsanalysen einfließen lassen würde⁹⁵.

Ein Vergleich der MLR mit den beiden Zielgrössen “Zerfallszeit” und “Freisetzung Wirkstoff X”, wo auf der einen Seite die **Presskraft** und auf der anderen Seite die **Dicke** als *Qualitäts-Input* einfliesst, zeigt auf, welcher dieser beiden Parameter auf die entsprechende Zielgrösse einen grösseren Einfluss ausübt und letzten Endes relevanter bei der Beschreibung der Varianz ist.

Um die beiden Grafiken der MLR bzw. der Regressionskoeffizienten auch vergleichbar zu machen, wird jeweils die Skala der Ordinate des unteren Plots vereinheitlicht und auf die gleichen Werte eingestellt. Dabei muss auch darauf geachtet werden, dass sich die beiden MLR erst dann vergleichen lassen, wenn die Bestimmtheitsmasse ähnliche, nicht signifikant verschiedenen, Werte aufweisen.

“Dicke”: Qualitäts-Input oder Qualitäts-Output?

Die Gegenüberstellung dieser beiden Parameter “Presskraft” und “Dicke” gibt somit auch Hinweise darauf, ob die Gruppierung dieser beiden Parameter in Qualitäts-Input (Presskraft) bzw. Qualitäts-Output (Dicke) entsprechend dem methodischen Vorgehen in **Kapitel 2.2.2** sinnvoll war, und auch durch die Datenanalyse bestätigt werden kann.

⁹⁵ Vgl. hierzu auch die MLR mit der Zielgrösse Presskraft, wo die Dicke als Einflussgrösse bzw. Qualitäts-Input definiert wurde und als unabhängige Variable in die Berechnung eingeflossen ist.

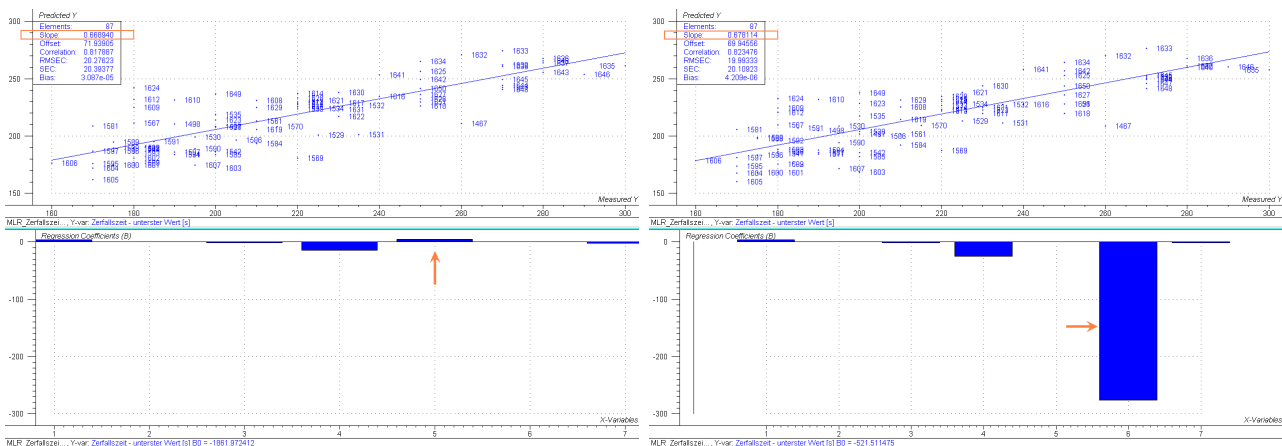
MLR mit Zielgrösse “Zerfallszeit”Rechte Grafik: “Dicke” als Qualitäts-Input (Variable Nr. 6)Linke Grafik: “Presskraft” als Qualitäts-Input (Variable Nr. 5)

Abb. 3.68 Gegenüberstellung MLR mit Zielgrösse “Zerfallszeit” und den Einflussgrössen “Presskraft” (linke Grafik, mit Pfeil gekennzeichnet) und “Dicke” (rechte Grafik, mit Pfeil gekennzeichnet)

Man kann in der rechten Grafik der Gegenüberstellung von **Abb. 3.68** erkennen, dass in dieser MLR mit der “Dicke” als unabhängige Einflussgrösse bzw. Qualitäts-Input, die Dicke (Variable Nr. 6, orangener Pfeil) einen überdurchschnittlich grossen Einfluss auf die Zielgrösse besitzt. Das Bestimmtheitsmass weist bei dieser MLR einen Wert von **0.68** auf.

Im Gegensatz dazu ist in der MLR mit der Presskraft als Qualitäts-Input (linke Grafik - vgl. hierzu auch **Abb. 3.61**) der Einfluss der “Presskraft” (Variable Nr. 5, orangener Pfeil) bei gleicher Skalierung der Achsen beinahe nicht erkennbar. Das Bestimmtheitsmass bei der MLR mit der Presskraft als Einflussgrösse liegt dabei beinahe unverändert bei **0.67**.

Da in den beiden Grafiken die Skalen der Achsen gleichgross und die beiden Bestimmtheitsmasse beinahe identisch sind, lassen sich der Regressionskoeffizienten auch untereinander vergleichen: die “Dicke” (Wert Regressionskoeffizient: -267.1) hat einen viel grösseren Anteil bzw. Einfluss auf die Zielgrösse “Zerfallszeit” als die “Presskraft” (Wert Regressionskoeffizient: 5.1).

Obiges Beispiel zeigt klar, dass die Dicke für die Zielgrösse “Zerfallszeit” viel relevanter ist als die “Presskraft”, und somit eher ein Qualitäts-Input als ein Qualitäts-Output darstellt.

MLR mit Zielgrösse “Freisetzung Wirkstoff X”

Rechte Grafik: “Dicke” als Qualitäts-Input (Variable Nr. 6)

Linke Grafik: “Presskraft” als Qualitäts-Input (Variable Nr. 5)

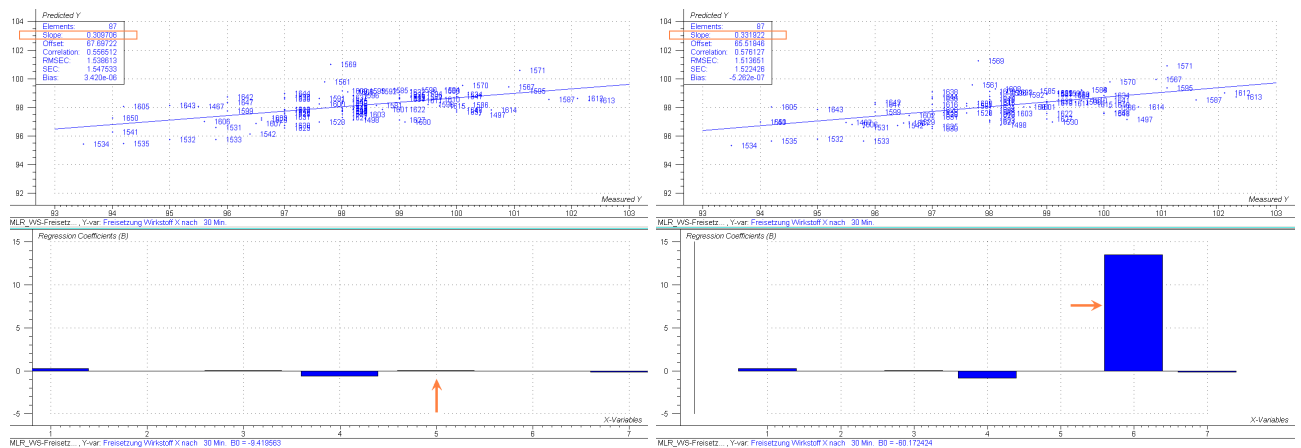


Abb. 3.69 Gegenüberstellung MLR mit Zielgrösse “Freisetzung Wirkstoff X” und den Einflussgrössen “Presskraft” (linke Grafik - mit Pfeil gekennzeichnet) oder “Dicke” (rechte Grafik - mit Pfeil gekennzeichnet)

In der MLR mit der “Presskraft” als Qualitäts-Input (linke Grafik) ist dessen Einfluss (Variable Nr. 5, orangener Pfeil) in bei der gleichen Skalierung der Achsen beinahe nicht erkennbar. Das Bestimmtheitsmass bei der MLR mit der “Presskraft” als Einflussgrösse liegt bei **0.31**.

Im Gegensatz dazu ist in der rechten Grafik der Gegenüberstellung von **Abb. 3.69** erkennbar, dass in dieser MLR mit der “Dicke” als unabhängige Einflussgrösse, die Dicke (Variable Nr. 6, orangener Pfeil) einen überdurchschnittlich grossen Einfluss auf die Zielgrösse besitzt. Das Bestimmtheitsmass beträgt in dieser MLR sogar etwas höher **0.33**.

Da auch in diesem Fall die beiden Bestimmtheitsmasse fast identisch sind, lassen sich die Regressionskoeffizienten gut untereinander vergleichen: in der MLR mit der Zielgrösse “Freisetzung Wirkstoff X” übt die “Dicke” (Wert Regressionskoeffizient: 13.5) einen wesentlich grösseren Einfluss auf die Zielgrösse aus als die “Presskraft” (Wert Regressionskoeffizient: 0.04).

Auch dieses Beispiel zeigt deutlich, dass die Dicke auch hier einen wesentlich grösseren Einfluss ausübt und somit als Qualitäts-Input definiert werden sollte.

“Presskraft” eine Antwort auf Material: Regelung der Tablettierpresse besser über Parameter “Dicke”?

Die vorherigen Beispiele zeigen, dass die “Dicke” auf die beiden Zielgrössen “Zerfallszeit” und “Wirkstofffreisetzung” einen grösseren Einfluss ausüben als die “Presskraft”. Da bei der vorliegenden Solida-Produktion die “Presskraft” als Einstellwert der Tablettierpresse dient, sollte überprüft werden, ob eine Einstellung und Regelung der Tablettiermaschine über den Parameter “Dicke” nicht sinnvoller wäre.

In der vorliegenden Datenbasis wurde ja der Parameter “Dicke” als Qualitäts-Output gewählt und der Parameter “Presskraft” als Maschineneinstellwert als Qualitäts-Input gruppiert: die durchgeführten Untersuchungen deuten aber darauf hin, dass eher der Parameter “Dicke” als der Parameter “Presskraft” einen Qualitäts-Input darstellt.

Die Untersuchung dieser Regressionsanalysen und die Tatsache, dass der Druck (bzw. Presskraft) eine Antwort oder Resultierende auf das Material und deren Eigenschaften ist⁹⁶, deuten darauf hin, dass aus einer Einstellung und Regelung der Tablettierpresse über den Parameter **“Dicke”** unter Umständen qualitativ bessere Tabletten resultieren könnten, als wie in der vorliegenden Solida-Produktion über den Parameter “Presskraft”.

Diese Untersuchung ist insofern bedeutend, als dass die Messung der Dicke zerstörungsfrei ist und der Parameter “Dicke” sehr oft als fälschlicherweise als “unwichtigerer” Parameter dargestellt wird.

Eine Möglichkeit zur Vorhersage von qualitativ wichtigen Zielgrössen wie Zerfallszeit oder die Wirkstofffreisetzung durch diesen “billigen” Parameter Dicke, wäre für ein Produktionsbetrieb von grossem Interesse und könnte durchaus eine Qualitätssteigerung und Steigerung der Robustheit der Prozessabläufe darstellen.

⁹⁶ Zitat Prof. Dr. Hans Leuenberger

3.2.3.8 Zusammenfassung der Erkenntnisse

Hohe Validität und Reliabilität der Messwerte

Die hohe Güte der Regressionsmodelle mit Werten des Bestimmtheitsmasses r^2 von bis zu 0.66 ist speziell für reelle, sensorische Daten aus einer komplexen, multivariaten Produktionsumgebung ein sehr gutes Ergebnis.

Dies zeigt vor allem, dass die Datenbasis (**Abb. 2.14**), welche der gesamten MVA zugrunde liegt, äusserst verlässlich ist und die Validität und Reliabilität der Messwerte gegeben ist.

Resultierendes Regressionsmodell der Regressionsanalysen

Untenstehende Tabelle fasst die Erkenntnisse aus der Regressionsanalyse nochmals zusammen: dabei werden die einzelnen Zielgrössen aufgelistet und untereinander die verschiedenen “Stufen” der Untersuchung aufgeführt, in denen nacheinander die wenig relevante Variablen bzw. Regressionskoeffizienten aussortiert, und jeweils das Bestimmtheitsmass der MLR berechnet wurde.

Der Vollständig- und Übersichtlichkeit halber werden dabei die aussortierten Variablen in der jeweiligen Zeile durchgestrichen und in grauer Farbe mit aufgeführt.

Bei den einzelnen Zielgrössen ist dasjenige Regressionsmodell das resultierende (vgl. hierzu auch vorherige Kapitel), in welchem am meisten Variablen aussortiert bzw. eliminiert werden konnten und welches dabei das grösste Bestimmtheitsmass besitzt (d.h. wo es dabei keinen signifikanten Informationsverlust gab). Es ist in **Tab. 3.19** jeweils rot umrahmt.

Tab. 3.19 Zusammenfassung der Resultate aus der Untersuchung der Regressionsanalysen:
Variablenselektion durch Reduktion der weniger einflussreichen Variablen für bestimmte Zielgrößen

Qualitäts-Output als abhängige Zielgrösse	Qualitäts-Inputs als unabhängige Einflussgrößen	Bestimmt- heitsmass r^2
Dicke (keine Variablenselektion)	<ul style="list-style-type: none"> • Batch-ID Teilgranulat A • Trocknungszeit Teilgranulat A bis Endpunkt abs. Feuchte • Trocknungszeit Teilgranulat B bis Endpunkt abs. Feuchte • verwendete Tablettiermaschine • Presskraft • Leistung Tablettiermaschine • Batch-ID verpresste Charge 	0.46
Dicke (Variablenselektion 1. Stufe: Nr. 2, 3 und 6)	<ul style="list-style-type: none"> • Batch-ID Teilgranulat A ▲ Trocknungszeit Teilgranulat A bis Endpunkt abs. Feuchte ▲ Trocknungszeit Teilgranulat B bis Endpunkt abs. Feuchte • verwendete Tablettiermaschine • Presskraft ▲ Leistung Tablettiermaschine • Batch-ID verpresste Charge 	0.43
Dicke (Variablenreduktion 2. Stufe: Nr. 1 und 7)	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Batch-ID Teilgranulat A ▲ Trocknungszeit Teilgranulat A bis Endpunkt abs. Feuchte ▲ Trocknungszeit Teilgranulat B bis Endpunkt abs. Feuchte • verwendete Tablettiermaschine • Presskraft ▲ Leistung Tablettiermaschine ▲ Batch-ID verpresste Charge 	0.39
Presskraft (keine Variablenselektion)	<ul style="list-style-type: none"> • Batch-ID Teilgranulat A • Trocknungszeit Teilgranulat A bis Endpunkt abs. Feuchte • Trocknungszeit Teilgranulat B bis Endpunkt abs. Feuchte • verwendete Tablettiermaschine • Leistung Tablettiermaschine • Dicke • Batch-ID verpresste Charge 	0.64
Presskraft (Variablenselektion 1. Stufe: Nr. 1, 2, 3 und 6)	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Batch-ID Teilgranulat A ▲ Trocknungszeit Teilgranulat A bis Endpunkt abs. Feuchte ▲ Trocknungszeit Teilgranulat B bis Endpunkt abs. Feuchte • verwendete Tablettiermaschine • Leistung Tablettiermaschine • Dicke ▲ Batch-ID verpresste Charge 	0.62

Tab. 3.19 Zusammenfassung der Resultate aus der Untersuchung der Regressionsanalysen:
Variablenselektion durch Reduktion der weniger einflussreichen Variablen für bestimmte Zielgrößen

Qualitäts-Output als abhängige Zielgrösse	Qualitäts-Inputs als unabhängige Einflussgrößen	Bestimmtheitsmass r^2
Presskraft (Variablenselektion 2. Stufe: Nr. 5)	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Batch-ID Teilgranulat A ▲ Trocknungszeit Teilgranulat A bis Endpunkt abs. Feuchte ▲ Trocknungszeit Teilgranulat B bis Endpunkt abs. Feuchte • verwendete Tablettiermaschine ▲ Leistung Tablettiermaschine • Dicke ▲ Batch-ID verpresste Charge 	0.34
Zerfallszeit (keine Variablenselektion)	<ul style="list-style-type: none"> • Batch-ID Teilgranulat A • Trocknungszeit Teilgranulat A bis Endpunkt abs. Feuchte • Trocknungszeit Teilgranulat B bis Endpunkt abs. Feuchte • verwendete Tablettiermaschine • Presskraft • Leistung Tablettiermaschine • Batch-ID verpresste Charge 	0.67
Zerfallszeit (Variablenselektion 1. Stufe: Nr. 2 und 6)	<ul style="list-style-type: none"> • Batch-ID Teilgranulat A ▲ Trocknungszeit Teilgranulat A bis Endpunkt abs. Feuchte • Trocknungszeit Teilgranulat B bis Endpunkt abs. Feuchte • verwendete Tablettiermaschine • Presskraft ▲ Leistung Tablettiermaschine • Batch-ID verpresste Charge 	0.62
Zerfallszeit (Variablenselektion 2. Stufe: Nr. 3)	<ul style="list-style-type: none"> • Batch-ID Teilgranulat A ▲ Trocknungszeit Teilgranulat A bis Endpunkt abs. Feuchte ▲ Trocknungszeit Teilgranulat B bis Endpunkt abs. Feuchte • verwendete Tablettiermaschine • Presskraft ▲ Leistung Tablettiermaschine • Batch-ID verpresste Charge 	0.57
Zerfallszeit (Variablenselektion 3. Stufe: Nr. 5)	<ul style="list-style-type: none"> • Batch-ID Teilgranulat A ▲ Trocknungszeit Teilgranulat A bis Endpunkt abs. Feuchte ▲ Trocknungszeit Teilgranulat B bis Endpunkt abs. Feuchte • verwendete Tablettiermaschine ▲ Presskraft ▲ Leistung Tablettiermaschine • Batch-ID verpresste Charge 	0.56

Tab. 3.19 Zusammenfassung der Resultate aus der Untersuchung der Regressionsanalysen:
Variablenselektion durch Reduktion der weniger einflussreichen Variablen für bestimmte Zielgrößen

Qualitäts-Output als abhängige Zielgrösse	Qualitäts-Inputs als unabhängige Einflussgrößen	Bestimmt- heitsmass r^2
Zerfallszeit (Variablenselektion 4. Stufe: Nr. 7)	<ul style="list-style-type: none"> • Batch-ID Teilgranulat A ▲ Trocknungszeit Teilgranulat A bis Endpunkt abs. Feuchte ▲ Trocknungszeit Teilgranulat B bis Endpunkt abs. Feuchte • verwendete Tablettiermaschine ▲ Presskraft ▲ Leistung Tablettiermaschine ▲ Batch-ID verpresste Charge 	0.51
Freisetzung Wirkstoff X (keine Variablenselektion)	<ul style="list-style-type: none"> • Batch-ID Teilgranulat A • Trocknungszeit Teilgranulat A bis Endpunkt abs. Feuchte • Trocknungszeit Teilgranulat B bis Endpunkt abs. Feuchte • verwendete Tablettiermaschine • Presskraft • Leistung Tablettiermaschine • Batch-ID verpresste Charge 	0.31
Freisetzung Wirkstoff X (Variablenselektion 1. Stufe)	<ul style="list-style-type: none"> • Batch-ID Teilgranulat A ▲ Trocknungszeit Teilgranulat A bis Endpunkt abs. Feuchte • Trocknungszeit Teilgranulat B bis Endpunkt abs. Feuchte • verwendete Tablettiermaschine • Presskraft ▲ Leistung Tablettiermaschine • Batch-ID verpresste Charge 	0.29

4

Synthese der Macro- und Microsicht durch simultane Nutzung der Methoden Prozesssimulation und multivariate Datenanalyse

4.1 Handlungsempfehlung und methodisches Vorgehen für die Praxis

Die Anwendung eines effizienten Vorgehensmodells für die kombinierte Nutzung von Simulationsmodellen und der multivariaten Datenanalyse weist für die Praxis einen grossen Benefit auf. Die Steigerung der Qualität bei einer möglichst effizienten Kostenkontrolle stellt in der heutigen Zeit einen wichtigen Bestandteil für einen Vorsprung auf die Konkurrenz dar.

Die Analyse und Auslegung der Prozesse durch eine logistische Betrachtungsweise unter gleichzeitiger Berücksichtigung und Steigerung der Produktequalität, stellt eine grosse Herausforderung dar. Gerade in der pharmazeutischen Produktion ist ein solches Vorgehen notwendig geworden,

- um sich einerseits im harten Markt durch eine effiziente und kostengünstige Produktion qualitativ hochstehender Produkte behaupten zu können und
- andererseits um die steigenden Qualitätsanforderungen durch die Behörden sowie durch den Konkurrenzdruck abdecken zu können.

Die Kombination der beiden Methoden Prozesssimulation und multivariate Datenanalyse (MVA) erlaubt es, auf eine effiziente Art und Weise Qualitätszusammenhänge und logistische Fragestellungen transparent zu machen und miteinander zu verknüpfen. Da diese bei-

den Methoden in der pharmazeutische Produktion stetig Einzug gehalten haben und bereits heute unverzichtbar geworden sind, weist dieser praxisorientierte Ansatz in der pharmazeutischen Produktion erhebliche Verbesserungspotenziale auf.

Durch die Kombination dieser zwei wichtigen Methoden lässt sich durch die MVA unter anderem die Korrektheit und Exaktheit von erarbeiteten Simulationsmodellen bestätigen, was ein nicht zu unterschätzender Vorteil darstellt, denn letzten Endes stellt nämlich ein Simulationsmodell "nur" das theoretische Abbild von realen Umgebungsbedingungen dar.

Die Realitätsnähe eines solchen Modells auf eine effiziente und nachvollziehbare Weise bestätigen und überprüfen zu können, stellt einen äusserst grossen Benefit dar.

Auf der anderen Seite zeigt die saubere und strukturierte Analyse der immensen vorhandenen Datenmenge die vielen Verbesserungspotenziale bei der Qualitätsoptimierung innerhalb der registrierten Limiten auf. Die dadurch ermöglichte Reduktion der Varianz führt zu einer Abnahme von Deviationreports, woraus ein grosser Zeit- und Kostengewinn resultiert.

Um die Vorgehensweise für die Synthese der Prozesssimulation und MVA zu erläutern, wird nochmals die Darstellung der Bearbeitungsmethodik aus Kapitel 1 herangezogen:

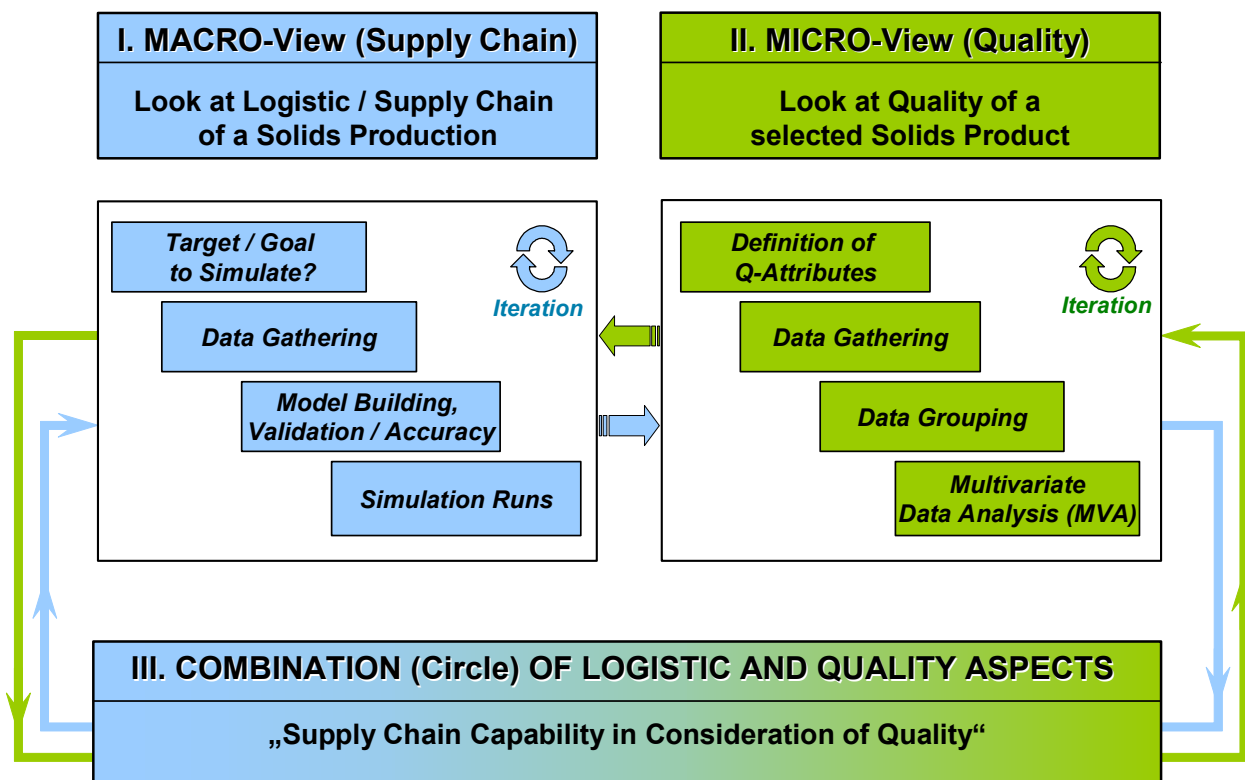


Abb. 4.1 Vorgehensweise bei der simultanen Nutzung der logistischen Betrachtung und der Qualitätsbetrachtung

Wie in **Abb. 4.1** zu erkennen ist, wird die eigentliche simultane Nutzung der beiden Methoden anhand eines Kreislaufes illustriert, welcher die beiden Ebenen der logistischen Betrachtung durch Prozesssimulation sowie die Betrachtung und Untersuchung der Qualität anhand multivariater Datenanalyse (MVA), verbindet.

Die grüne und blaue Ebene beschreiben dabei die wesentlichen, iterativen Bearbeitungsschritte bei der Erstellung eines Simulationsmodells, sowie bei den Qualitätsuntersuchungen und -analysen durch die MVA.

Um die gegenseitigen Einflüsse der einzelnen Ebenen untereinander abbilden und interpretieren zu können, bedarf es diesem Kreislauf: jede Erkenntnis und jedes neue Resultat der einen Ebene stösst eine neue Sichtweise in der gegenüberliegenden Ebene an und greift in deren iterativen Bearbeitungsstufen ein.

Die Methodik dieses Vorgehens soll an drei Beispielen verdeutlicht werden. Die Beispiele basieren auf den Erkenntnissen, welche aus der vorliegenden Arbeit gewonnen wurden. Die beiden Kreisläufe aus **Abb. 4.1** werden mit diesen Beispielen durchgespielt, um so die Funktionsweise des Vorgehensmodell zu erläutern.

- Anhand des grünen Kreislaufes wird aufgezeigt, wie die Erkenntnisse aus der Qualitätsbetrachtung bzw. -analyse (grüne Ebene), die Sicht der logistischen Betrachtung der Prozesssimulation (blaue Ebene) beeinflussen.
- Anhand des blauen Kreislaufes wird gezeigt, wie die Ziele bei der Modellierung von logistischen Fragestellungen in einem Prozesssimulationsmodell (blaue Ebene), neue Untersuchungsansätze bei der Qualitätsbetrachtung (grüne Ebene) anstossen.

4.2 Vorgehensmodell: Qualitätsbetrachtung wirkt auf die logistische Betrachtung

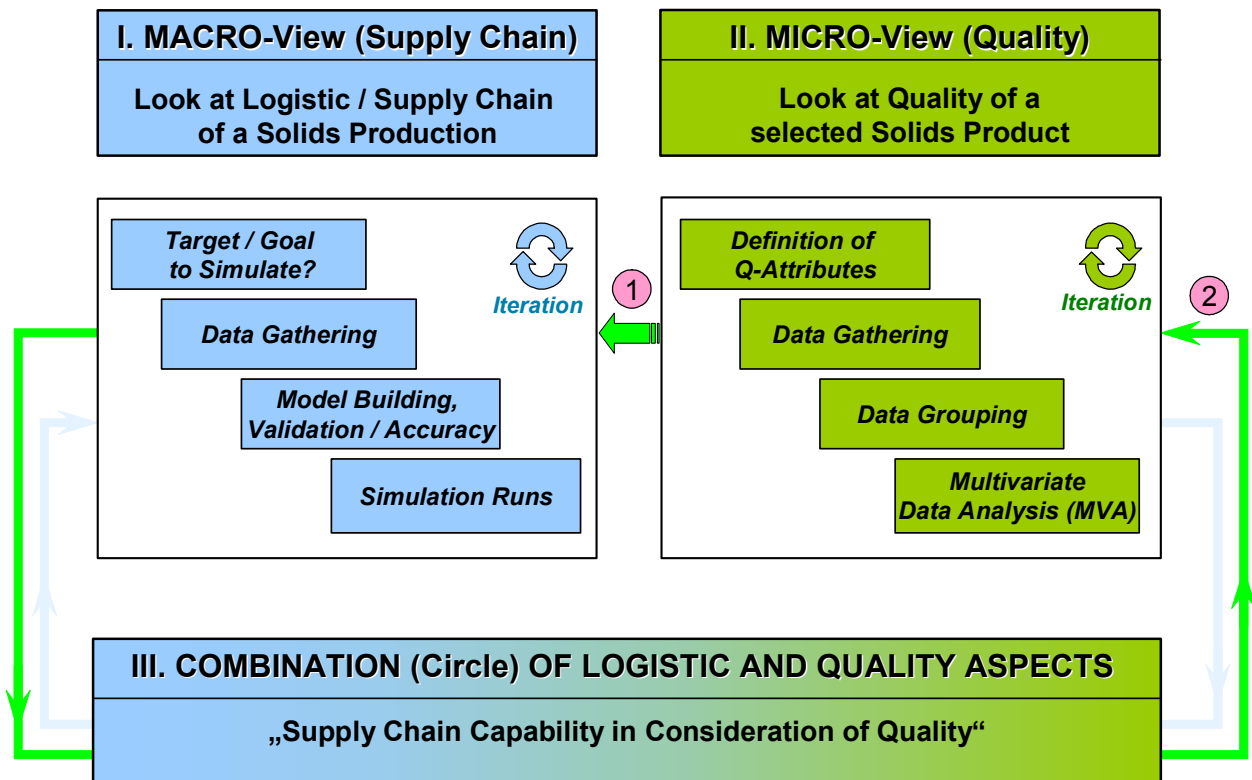


Abb. 4.2 Grüner Kreislauf: Qualitätsbetrachtung wirkt auf die logistische Sichtweise

Wie die Untersuchungen dieser Arbeit gezeigt haben, lassen sich aus der Qualitätsbetrachtung eines multivariaten, komplexen Umfeldes einer pharmazeutischen Produktion, verschiedenartige wichtige Erkenntnisse ableiten.

- Einerseits können dabei z.B. aus der Hauptkomponentenanalyse eines ausgewählten Produktes Informationen über wichtige und unwichtige Variablen sowie deren Zusammenhänge gezogen werden.
- Andererseits lassen sich anhand der multilinearen Regression Abhängigkeiten von bestimmten Zielgrößen auf verschiedene unabhängige Variablen verifizieren.

Wie solche Erkenntnisse aus der Qualitätsbetrachtung einzelner Produkte (grüne Ebene) nun in die Abläufe der logistischen Betrachtung bei der Erstellung eines Simulationsmodells (blaue Ebene) einwirken und diese beeinflussen, soll anhand der Darstellung des *grünen Kreislaufes* (siehe hierzu **Abb. 4.2**) mit zwei Beispielen verdeutlicht werden.

4.2.1 Beispiel: Chargenbezeichnung als relevanter Qualitätsparameter

In den unterschiedlichen Hauptkomponentenanalysen (vgl. hierzu **Kapitel 3.2.1.8**) konnte hergeleitet werden, dass die Chargenbezeichnungen (Batch-ID's) einen wesentliche Einfluss bei der Beschreibung der Gesamtvarianz der Datenmenge hat.

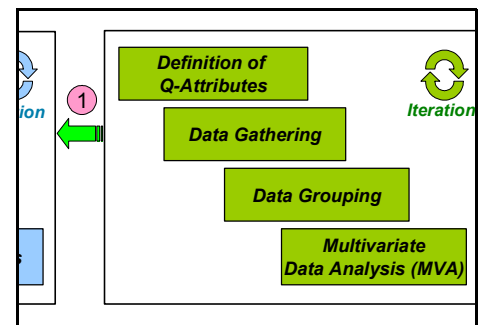
Dies deutet unter anderem darauf hin, dass es neben den 47 aufgeführten Variablen bzw. Qualitätsattributen (**Abb. 2.14**) noch weitere geben muss, welche einen Einfluss auf die Erklärung der Varianz haben und in der MVA noch nicht berücksichtigt wurden.

Diese "Unbekannte" beeinflusst neben den Materialeigenschaften auch die Tätigkeiten der Qualitätskontrolle und -sicherung (QC/QA). Dabei wirken die Materialeigenschaften vor allem auf die eingesetzten Wirk- und Hilfsstoffe, während die Tätigkeiten in der QC/QA massgeblich von der Anzahl ausgelöster Deviations abhängt.

Wie dies den Ablauf der Prozesssimulation beeinflussen kann, soll im Folgenden aufgezeigt werden.

"Trigger": Pfeil Nr. 1

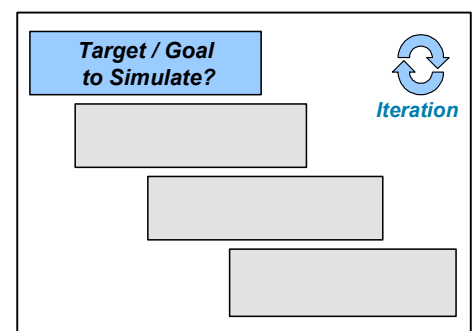
Die Erkenntnis aus der Qualitätsbetrachtung (grüne Ebene), dass die Materialeigenschaften einen erheblichen Anteil bei der Beschreibung der Varianz haben und somit im Endeffekt auch einen Einfluss auf die Qualität ausüben, wird in die blaue Ebene der Prozesssimulation eingespeist (**Abb. 4.2**, Pfeil Nr. 1).



Dort werden die iterativen Prozessschritte mit Augenmerk auf diese Erkenntnis nochmals schrittweise abgearbeitet:

Target / Goal to Simulate

Zu Beginn muss sich die Frage gestellt werden, ob die Systemabgrenzung, welche dem Simulationsprojekt zugrunde liegt, angepasst werden muss. Bei dem erstellten Simulationsmodell wurden in der Systemabgrenzung anfänglich die Hilfsstoffe und Wirkstoffe, sowie die QC/QA aus dem Wirkungsbereich ausgeschlossen (vgl. hierzu **Kapitel 2.1.1**).



Die Erkenntnis aus der Qualitätsbetrachtung, dass aber die Materialeigenschaften sowie die Tätigkeiten der QC/QA einen Einfluss auf die Qualität ausüben können zeigt nun, dass es offenbar notwendig ist, die Wirkstoff- und Hilfsstoffproduktion bzw. -lieferung sowie die Qualitätskontrolle und -sicherung (QC/QA) in den Wirkungsbereich eines Simulationsprojektes mitaufzunehmen.

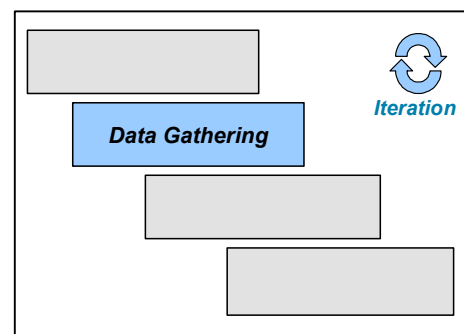
Im Modell sollte somit einerseits vorgesehen werden, welcher Wirkstoff und Hilfsstoff eingesetzt wird bzw. von welchem Lieferanten dieser stammt.

Des weiteren wäre es notwendig, die Anzahl Deviations pro Charge im Simulationsmodell abzubilden. Dabei müssen auch die Tätigkeiten in der QC/QA detailliert modelliert werden, da diese insbesondere stark von der Anzahl ausgelöster Deviations abhängen.

Die ausgelösten und von der QC/QA zu bearbeiteten Deviations sind sehr zeitaufwendig und haben somit einen direkten Einfluss auf die Liefertreue.

Data Gathering

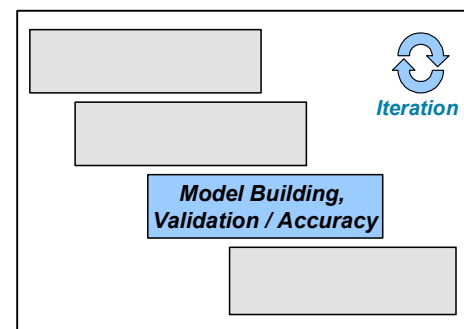
Nachdem die Hilfsstoff- und Wirkstoffproduktion bzw. -lieferung im Simulationsprojekt vorgesehen wird ist es notwendig, entsprechende Daten zu sammeln. Hier würde es ausreichen, zusätzlich zu den bereits vorhandenen Produktionsdaten, Lotdaten der verwendeten Wirk- und Hilfsstoffe (und Lieferanten) zusammenzutragen.



Des weiteren ist es notwendig die Anzahl ausgelöster Deviations pro produzierter Charge zusammenzustellen. Diese werden ja bereits durch das MES erfasst; es bedarf somit an dieser Stelle keiner zusätzlichen Datenerfassung.

Model Building, Validation / Accuracy

Im Grunde genommen würde es für die eingesetzten Wirkstoffe und Hilfsstoffe ausreichen, im Modell die Möglichkeit vorzusehen, die für die einzelnen Chargen zu verwendenden Lotdaten zu erfassen. Falls diese nicht bekannt wären, könnten man auch den jeweiligen Lieferanten angeben.



Es wären so Szenarien denkbar, indem man bei den Simulationsläufen eines Produktions-

planes für einen einzusetzenden Wirkstoff den Lieferanten A einem Lieferanten B gegenüberstellt.

Beim Modellieren der Tätigkeiten bei der QC/QA müsste man auf der einen Seite eine Eingabemöglichkeit einer Anzahl Deviations pro Produktionscharge abbilden. Dadurch könnte man im Simulationslauf simulieren, welchen Einfluss eine Anzahl ausgelöster Deviation-reports hat. Dabei ist es aber zwingend notwendig, die genauen Arbeitsschritte in der QC/QA beim Bearbeiten solcher Deviations abzubilden. Es ist ja vor allem von Interesse, den zeitlichen Einfluss solcher Deviations abzubilden.

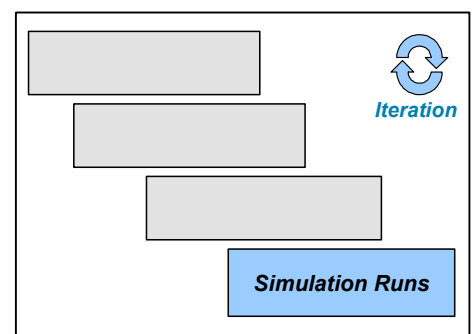
Des weiteren wäre es dabei sinnvoll, den *gesamten*⁹⁷ zeitlichen Verzug von Chargen abzubilden, bei welchem ein oder mehrere Deviations ausgelöst wurden. Deviations verursachen immer einen zeitlichen Verzug, bis eine produzierte Charge freigegeben und somit letztendlich auch verpackt werden darf.

Die Anzahl ausgelöster Deviations könnte man dabei der Einfachheit halber starr mit einer zusätzlich benötigten Zeit verknüpfen, bis die Chargen freigegeben und letztendlich in die Verpackung (und somit auf den Markt) gelangen.

Simulation Runs

Es wäre sicherlich interessant, Szenarien durchzuführen, wonach nach den verschiedenen Lieferanten unterschieden wird: man könnte demnach die Resultate der Simulationsläufe, wo Hilfsstofflieferant A berücksichtigt wird, Simulationsläufen mit Hilfsstofflieferant B gegenüberstellen.

Man würde so den logistischen Einfluss erkennen, welche der Einsatz der verschiedenen Lieferanten "verursacht".



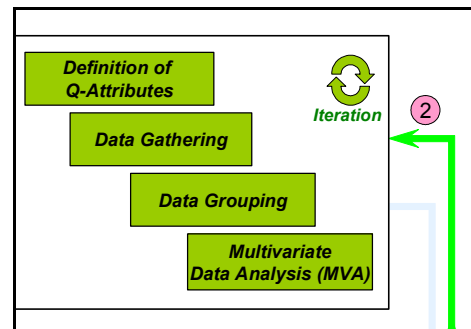
Des weiteren wäre es hilfreich verschiedenen Szenarien, mit einer variierenden Anzahl ausgelöster Deviationsreports zu simulieren. Dabei würde das Modell den gesamten zeitlichen Verzug im Hinblick auf die logistische Kette abbilden.

Man könnte so besser belegen, welche erheblichen zeitlichen - und somit auch finanziellen - Konsequenzen ausgelöste Deviations (auch ausserhalb der Produktion) nach sich ziehen.

⁹⁷ Es ist gewiss nicht möglich, diesen zeitlichen Verzug auf die gesamte logistische Kette ("Supply Chain") zu untersuchen, aber man könnte sich dabei auf den zeitlichen Verzug beschränken, bis eine produzierte verpackt werden kann.

“Feedback”: Pfeil Nr. 2

Nachdem nun mit dem Augenmerk auf die Erkenntnis der relevanten Materialeigenschaften die iterativen Prozesse der blauen Ebene durchgespielt wurden, gibt dies wiederum einen Anstoss für weitere Untersuchungen in der grünen Ebene (**Abb. 4.2**, Pfeil Nr. 2).



Es wäre durchaus nützlich, wenn eine MVA hinsichtlich eingesetzter Wirkstoff- oder Hilfsstofflots durchgeführt werden würde.

Man könnte beispielsweise die Bezeichnung der eingesetzten Lots als weitere Parameter vorsehen (vgl. hierzu **Abb. 2.14**) und diese in die MVA einfließen lassen. Es wäre denkbar, dass sich dann bei der PCA neue Objektgruppen bilden würden, welche qualitativ besser sind (d.h. wo weniger Deviations ausgelöst worden sind) und solche, welche qualitativ schlechter (d.h. mit mehr ausgelösten Deviations).

Man könnte so auf die Lieferanten der verwendeten Lots schliessen und so weitere Analysen durchführen. Dies könnte dann zu einer möglichen neuen Erkenntnis führen, dass das Risiko für Deviations bei Lieferant A geringer ist.

Um die Simulationsläufe der Szenarien aus logistischer Sicht genau interpretieren zu können, wären die Erkenntnisse einer solchen Qualitätsuntersuchung notwendig. Solche Erkenntnisse aus der Gegenüberstellung von Lieferant A und Lieferant B könnten dann über die “logistischen” Resultate der Szenarien der Simulationsläufe gelegt werden.

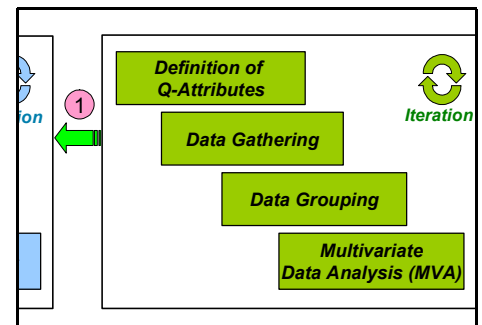
Dies würde es anhand reeller Daten ermöglichen, die **logistische Betrachtung mit der Qualitätsbetrachtung** transparent und nachvollziehbar zu **verknüpfen**.

4.2.2 Beispiel: verwendete Tablettiermaschine als relevanter Qualitätsparameter

In der Hauptkomponentenanalyse sämtlicher Qualitätsattribute konnte hergeleitet werden, dass die verwendete Tablettiermaschine einen wesentlichen Einfluss auf die Dicke der verpressten Tabletten hat (vgl. hierzu **Kapitel 3.2.1.2**). In der Untersuchung des vorliegenden Produktes weisen die mit der Tablettiermaschine FETTE 3100 produzierten Tablettenchargen eine verhältnismässig überdurchschnittliche Dicke auf.

“Trigger”: Pfeil Nr. 1

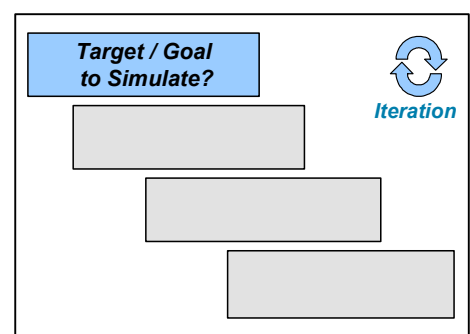
Die Erkenntnis aus der grünen Ebene, dass die verwendete Tablettiermaschine einen erheblichen Einfluss auf die Dicke ausübt und somit im Endeffekt auch einen Einfluss auf die Qualität hat, wird in der blauen Ebene der Prozesssimulation eingespeist (**Abb. 4.2**, Pfeil Nr. 1).



Die iterativen Abläufe bei der Prozesssimulation werden dann unter Berücksichtigung dieser Erkenntnis schrittweise durchgespielt:

Target / Goal to Simulate

Da die Unterscheidung der verwendeten Produktionsanlagen in der Systemabgrenzung des Simulationsprojektes bereits vorgesehen wurde (vgl. hierzu **Kapitel 2.1.1**), können auch Simulationsläufe unter Einbezug der verwendeten Produktionsmaschine problemlos durchgeführt werden.

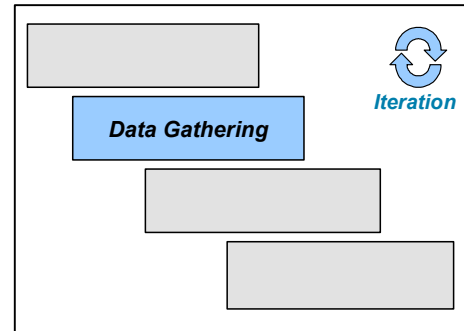


Eine Änderung oder Anpassung des Modells muss daher in der Systemabgrenzung nicht vorgesehen werden.

Data Gathering

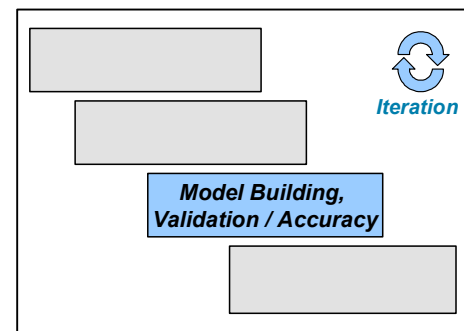
Um eine saubere Unterscheidung der verwendeten Produktionsanlagen (hier zwischen der Tablettiermaschine FETTE 3090 und FETTE 3100) durchzuführen, muss für jede produzierte Charge das verwendete Equipment erfasst werden.

Dies ist in der Herstellungsvorschrift bereits abgebildet (vgl. dazu **Kapitel 2.2.1**). Diese Angaben sind somit bereits chargenspezifisch vorhanden und müssen nicht zusätzlich erfasst werden.



Model Building, Validation / Accuracy

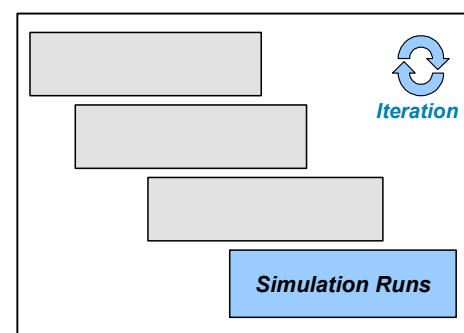
Da das Simulationsmodell bereits unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Produktionsanlagen aufgestellt wurde, müssen diesbezüglich keine weiteren Anpassungen durchgeführt werden.



Simulation Runs

Um die Relevanz der verwendeten Tablettiermaschinen vom logistischen Blickwinkel her zu durchleuchten, müsste man verschiedene Szenarien durchführen. So könnte man im Modell bei Produkten, wo die Dicke aus Erfahrung ein sehr sensibler Parameter ist und sich meistens am oberen, registrierten Limit befindet, die Tablettiermaschine FETTE 3100 deaktiviert werden. Demgegenüber könnte man ein zweites Szenario simulieren, wonach die FETTE 3100 nicht deaktiviert wird.

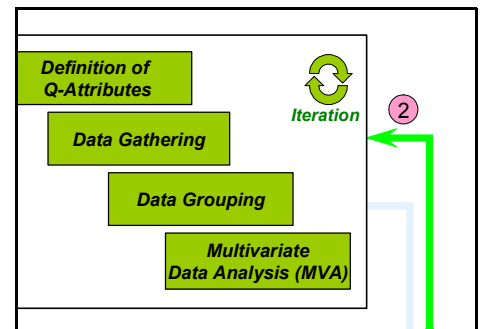
Damit könnte gezeigt werden, welchen logistischen Einfluss es hätte, wenn die Chargen von Produkten mit einer sensiblen Dicke lediglich mit derjenigen Tablettiermaschine produziert werden würden, mit welcher statisch gesehen eine geringere Dicke resultiert.



“Feedback”: Pfeil Nr. 2

Die Erkenntnis aus den iterativen Prozessen der blauen Ebene würde dann in die grüne Ebene einfließen und dort einen Anstoss für weitere Untersuchungen geben.

Eine Folgerung daraus kann sein, dass man für diejenigen Produkte, welche aus Erfahrung eine sehr anfällige und weniger robuste Dicke aufweisen, in der grünen Ebene weitere MVA durchführt.



Man könnten so herleiten, ob die Tablettiermaschine FETTE 3100 nur bei dem in der vorliegenden Untersuchung analysierten Produkt eine überdurchschnittliche Dicke produziert, oder aber ob bei der Nutzung dieser Maschine generell grössere Dickewerte herrühren.

Für eine genaue Interpretation des logistischen Einflusses dieser Simulationsläufe mit der Qualitätsbetrachtung ist es wichtig, diese weiteren Untersuchungen mit der MVA durchzuführen.

Nur so ist es möglich, diese neuen Erkenntnissen aus der **Qualitätsbetrachtung** mit denen aus der **logistischen Sicht** auf eine möglichst präzise Art und Weise zu **verknüpfen**.

4.3 Vorgehensmodell: logistische Betrachtung wirkt auf die Qualitätsbetrachtung

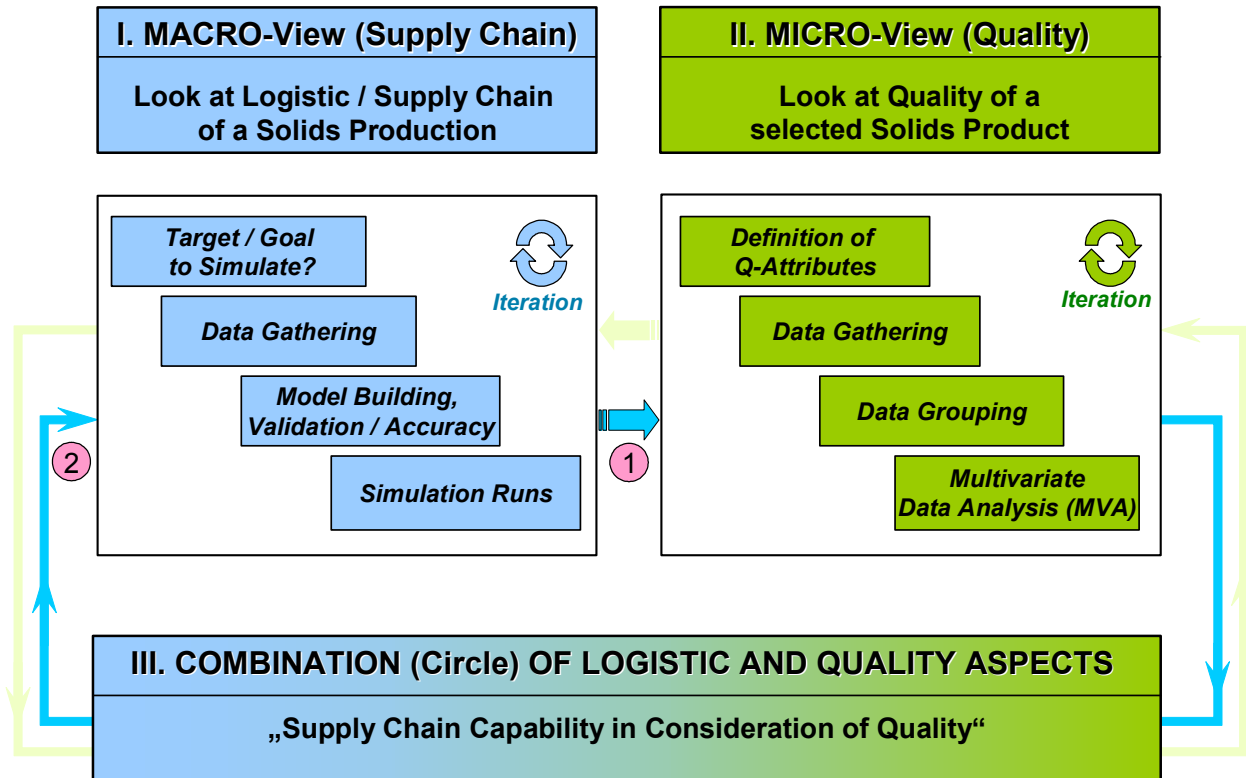


Abb. 4.3 Blauer Kreislauf: logistische Betrachtung wirkt auf die Qualitätsbetrachtung

Auch aus der logistischen Betrachtung eines Produktionsbetriebes lassen sich wesentliche Erkenntnisse ableiten. Aufgrund der Analyse und des Aufbaus eines erstellten Simulationsmodells können wichtige logistische Größen abgeleitet werden, welche relevant sind für einen effizienten und optimierten Ablauf einer Produktion.

Die Untersuchung und korrekte Auslegung solcher logistischer Parameter ist gerade in einer pharmazeutischen Produktion essentiell, wo verhältnismässig teure Materialien verarbeitet werden. Eine kosten- und zeitgünstige Gestaltung der Prozesse und Abläufe ist dort von grossem Interesse und betriebswirtschaftlichen Nutzen.

Wie solche logistischen Erkenntnisse aus der Prozesssimulation (blaue Ebene) auf die Qualitätsbetrachtung (grüne Ebene) einzelner Produkte einfließen, soll auch hier anhand eines Beispiels zusammen mit der Darstellung des *blauen Kreislaufes* (siehe hierzu **Abb. 4.3**) verdeutlicht werden.

4.3.1 Beispiel: Kampagnengrösse als wichtige logistische Grösse

Bei der Betrachtung eines Simulationslaufes in einem Gantt Chart (vgl. hierzu **Kapitel 3.1.1**) kann man erkennen, dass die Kampagnenlänge - d.h. die Anzahl nacheinander produzierter Chargen des gleichen Produktes - einen wesentlichen Einfluss auf die Produktivität und auf die Auslastung einer Produktion haben kann. Je mehr Chargen eines gleichen Produktes nacheinander produziert werden können, desto weniger zeit- und kostenintensive Komplettreinigungen müssen durchgeführt werden (siehe dazu auch **Abb. 3.1**).

Auf der anderen Seite haben zu grosse Kampagnen den grossen Nachteil, dass sie sich negativ auf die Produktionsprozesse auswirken können, da jede produzierte Charge Materialrückstände in den Produktionsanlagen hinterlässt. Selbstverständlich werden die Produktionsanlagen in Zwischenreinigungen (Reinigung zwischen Chargen des gleichen Produktes) gereinigt, dennoch zeigt die Erfahrung, dass die Herstellung der Chargen bzw. die Verarbeitung der Materialien am Ende einer Kampagne schwieriger als zu Beginn ist.

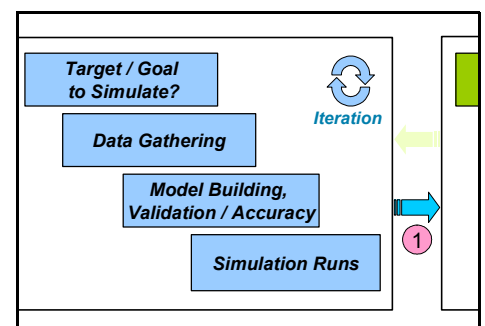
Mit dem Simulationsmodell liesse sich nun eine *optimale Kampagnenlänge* berechnen. Dies vor allem unter Anbetracht zweier Aspekte, welche diesbezüglich gegenläufig sind:

- Die Flexibilität der produzierten Produkte sollte grösstmöglich sein (je kürzer die Kampagnen sind, desto schneller kann man auch auf Auftragsschwankungen reagieren).
- Die Anzahl Komplettreinigungen sollte so gering wie möglich sein (Komplettreinigungen sind sehr zeitintensiv und stellen daher einen grossen Kostenfaktor dar).

Ob eine solche Variation und Optimierung der Kampagnenlänge auch einen Einfluss auf die Qualität der produzierten Chargen ausüben kann, soll in der Abläufen der Qualitätsbetrachtung untersucht werden.

“Trigger”: Pfeil Nr. 1

Die Erkenntnis aus der Prozesssimulation (blaue Ebene), dass die Länge der Kampagne einen wesentlichen Einfluss auf die Produktivität und Kosten hat, gelangt in die grüne Ebene der Qualitätsbetrachtung (**Abb. 4.3**, Pfeil Nr. 1).

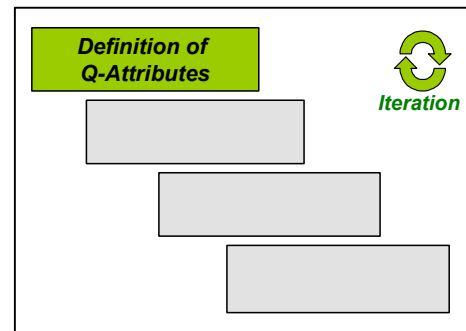


Die iterativen Abläufe in der Qualitätsbetrachtung werden nun anhand dieser Erkenntnis nochmals durchleuchtet:

Definition of Q-Attributes

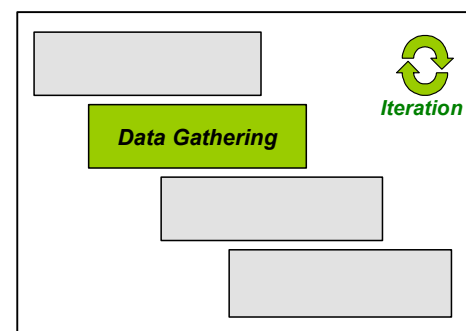
Als Definition des Qualitätsattributes kann die Kampagnenlänge als solches gewählt werden. Neben der Kampagnenlänge sollte auch die Anzahl ausgelöster Deviations (vgl. hierzu **Kapitel 2.2.1**) der einzelnen Produktionschargen als Qualitätsattribut gewählt werden.⁹⁸

Dabei müssten von jeder produzierten Charge neben den bereits bestehenden Qualitätsattributen (siehe hierzu auch **Abb. 2.14**) auch diese beiden weiteren Parameter aufgenommen werden.



Data Gathering

Um genaue Analysen des Einflusses der Kampagnenlänge auf die produzierten Chargen durchführen zu können, ist es notwendig, die Produktionsdaten aller Qualitätsattribute von Produktionschargen zu erfassen, welche in unterschiedlichen Kampagnengrössen produziert wurden.



Da die Kampagnenlängen der einzelnen Produkte jeweils am Ende eines Produktionsjahres angepasst werden, sollten auch bereits Produktionsdaten unterschiedlicher Kampagnenlängen vorhanden sein.⁹⁹

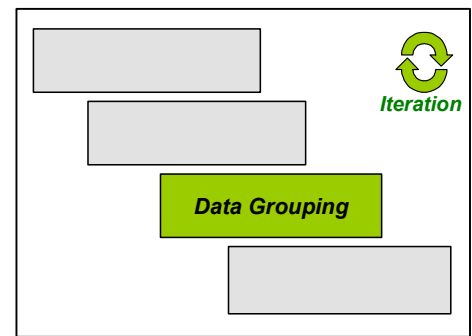
⁹⁸ Der Einfachheit halber würde man an dieser Stelle die Verarbeitungsschwierigkeiten am Ende einer Kampagne mit der Anzahl Deviations gleichsetzen und simplifizieren.

⁹⁹ Die Kampagnenlänge der einzelnen Produkte wird am Ende eines Produktionsjahres jeweils angepasst, die diese Kampagnenlänge zu Beginn des Produktionsjahres für Preiskalkulationen herangezogen wird. Deswegen ist es wichtig, diese Kampagnenlängen jeweils mit den realen Produktionsdaten eines vergangenen Jahres abzugleichen und für das nächste Produktionsjahr anzupassen.

Data Grouping

Das Qualitätsattribut “Kampagnenlänge” wird als Qualitäts-Input definiert, da untersucht werden will, welchen Einfluss diese auf die Qualität hat.

Da die Kampagnenlänge ja kein resultierender oder charakterisierender Parameter in einem Herstellprozess darstellt, scheint die Wahl als Qualitäts-Input durchaus angemessen zu sein.

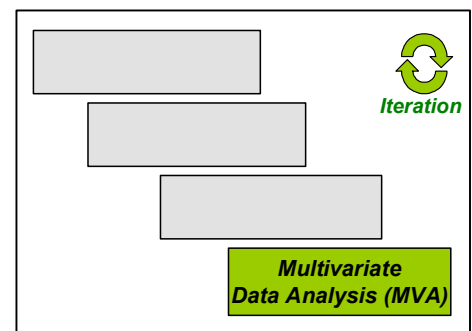


Das Qualitätsattribut “Anzahl ausgelöste Deviations” hingegen wird als Qualitäts-Output definiert, da man auch untersuchen möchte, welchen Einfluss die Kampagnenlänge auf die Anzahl ausgelöster Deviations als Zielgröße hat. Die Anzahl Abweichungen in einem Herstellprozess stellt ja auch eine Resultierende der jeweiligen Bedingungen dar.

Multivariate Data Analysis (MVA)

Bei den Hauptkomponentenanalysen werden dieselben Analysen durchgeführt wie bereits zuvor. Dabei fließt aber jeweils zusätzlich die Kampagnenlänge und die Anzahl ausgelöster Deviations als neue Variablen mit ein.

Die PCA sollten dann klar aufzeigen, welchen Anteil diese beiden zusätzlichen Parameter bei der Beschreibung der Varianz aufweisen.

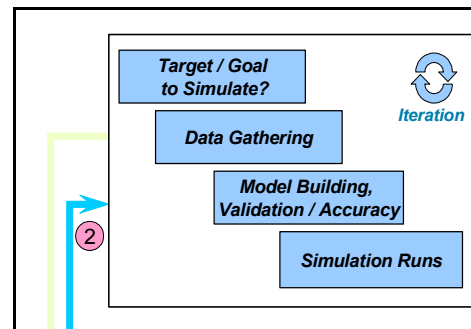


Bei den anschliessenden Regressionsanalysen kann das Qualitätsattribut “Anzahl ausgelöste Deviations” als Zielgröße definiert werden. So kann der Einfluss der Kampagnenlänge sowie der übrigen relevanten Qualitäts-Inputs auf die Anzahl der produzierten Abweichungen untersucht werden und damit deren Einfluss auf die Qualität als solches bestimmt werden.

“Feedback”: Pfeil Nr. 2

Aufgrund der Resultate aus der MVA kann somit anhand reeller, bereits produzierter Chargen, sauber belegt werden, welche Kampagnenlänge hinsichtlich einer Qualitätsbetrachtung am besten geeignet scheint.

Diese Erkenntnis aus der grünen Ebene würde wiederum einen Anstoss in die blaue Ebene (**Abb. 4.3**, Pfeil Nr. 2) geben und so die Prozesssimulation beeinflussen.



Mit der Erkenntnis aus der MVA würde man das Simulationsmodell nun sinnvollerweise dazu nutzen, um Simulationsläufe mit derjenigen Kampagnenlänge durchzuführen, welche sich in der Qualitätsbetrachtung als am geeignetsten herausgestellt hatte.

Die Gantt Charts solcher Simulationsläufe würde dann die logistische Betrachtung der Produktionsabläufe mit einer solchen, für die Qualität optimalen, Kampagnenlänge aufzeigen.

Erst eine solche Synthese der Resultate der beiden Sichtweisen würde es erlauben, eine umfassende **Verknüpfung der logistischen mit der Qualitätsbetrachtung** darzustellen.

5

Zusammenfassung und Ausblick

Diverse Entwicklungen haben in der heutigen Zeit dazu geführt, dass der Druck auf die pharmazeutischen Unternehmen deutlich zugenommen hat und noch weiter zunehmen wird: neben einem steigenden Kosten- und Produktivitätsdruck aufgrund des kompetitiven Umfeldes, werden die Anforderungen an eine überdurchschnittliche Qualität immer grösser. Dies insbesondere aufgrund der wachsenden Sensibilisierung des Kunden gegenüber den pharmazeutischen Produkten und der verschärften Inspektionspraxis der Arzneimittelbehörden.

Neben einer Analyse von logistischen Fragestellungen und der produktiven Auslegung der Prozesse wird somit von der Unternehmen auch ein immer grösseres Verständnis über die Qualitätszusammenhänge der Prozesse gefordert. Veränderungen solcher Qualitätszusammenhänge haben im übrigen auch meistens einen erheblichen Einfluss auf die Kosten.

Die effektive und möglichst transparente *Kombination* dieser beiden Sichtweisen - der *logistischen Betrachtung* auf der einen, sowie der *Analyse der Qualität* auf der anderen Seite - ist eine grosse Herausforderung, welche sich die pharmazeutischen Unternehmen stellen müssen. Die Schere einer möglichst hohen Produktequalität unter möglichst geringen Kosten geht immer weiter auseinander und beeinflusst nachhaltig die Prozessabläufe.

Eine Kombination dieser beiden Methoden weist ein erhebliches Verbesserungspotenzial bei der Herstellung pharmazeutischer Produkte auf.

Dieser Hintergrund bildete den Auslöser für diese Arbeit. Ziel dabei war es zu untersuchen, wie die *Prozesssimulation* und *multivariate Datenanalyse (MVA)* kombiniert genutzt werden können, um die logistische und die Qualitäts-Betrachtung möglichst transparent zu machen

und effizient und aussagekräftig miteinander zu verknüpfen.

Die Untersuchungen dieser Arbeit wurde in zwei Ebenen durchgeführt:

- In einer *Macro-Ebene* wurde von einer galenischen Produktion fester Arzneiformen ein Prozesssimulationsmodell erstellt, welches auf einer *logistischen Betrachtungsweise* basiert und für die Beantwortung logistischer Fragestellungen ausgelegt ist.
- In einer *Micro-Ebene* wurde danach ein ausgewähltes Produkt mittels einer umfassenden MVA hinsichtlich der existierenden *Qualitätszusammenhänge* untersucht. Diese Untersuchung basierte auf reellen Produktionsdaten von über freigegebenen 80 Chargen.
- Aus der anschliessenden *Synthese* und *Verknüpfung* dieser beiden Anwendungen konnte ein effektives, praxisorientiertes Vorgehensmodell erarbeitet werden, welches eine Handlungsempfehlung für eine effiziente Kombination dieser beiden Betrachtungsebenen darstellt.

Dabei wurden die beiden Ebenen miteinander verknüpft, indem sie sich gegenseitig beeinflussen und dabei neue Erkenntnisse anstossen. Durch den Rückfluss der neuen Erkenntnisse in die ursprüngliche Ebene wird ein Kreislauf gebildet, welche die effektive *Verschmelzung* der beiden Ebenen ermöglicht.

Für das **Simulationsmodell** der Solida-Produktion wurden, wie bereits eingangs erwähnt, nur die *logistischen Abläufe* der eigentlichen Herstellungsstufen berücksichtigt. Die Abläufe in der Qualitätssicherung oder der Verpackung, sowie jegliche Qualitätszusammenhänge wurden dabei nicht mit einbezogen.

Bei der Modellierung wurde vor allem Wert auf ein möglichst realitätsnahes Abbilden der realen Produktionsabläufe gelegt. Dabei bildete die Tatsache, dass die Zwischenprodukte nacheinander - Charge für Charge - produziert und dabei von den jeweiligen Herstellungsstufen bei Bedarf aus den vorgelagerten Zwischenlager geholt werden, das Herz des Modells. Dabei galt es zu beachten, dass die Zwischenlager an sich nicht unkontrolliert mit Waren aufgefüllt werden und ein Gleichgewicht bilden - ganz im Sinne einer "Pull-Logistik".

Auch der Umstand, dass die einzelnen Chargen einer Kampagne stets auf der selben Produktionslinie verarbeitet werden und damit die Hauptreinigungszeiten nur am Ende einer solchen Kampagne anfallen, bildete einen weiteren wesentlichen Bestandteil des zu model-

lierenden logistischen Konzeptes.

Die Erfahrung bei der Modellierung zeigte dabei, dass für eine detaillierte Darstellung einer solchen Logistik, insbesondere die Nutzung der vorhandenen *Informationsflüsse* essentiell ist. Erst die Nutzung der Informationsflüsse ermöglichte es, den exakten Ablauf der Materialflüsse und das Zusammenspiel und die Nivellierung der einzelnen Zwischenlager abzubilden.

Ein wesentlicher Bestandteil für das erfolgreiche Abbilden des vorhandenen logistischen Konzeptes war dabei die Unterscheidung der Informationsflüsse in solche, welche Informationen nach *vorne* liefern ("push forward") und in solche, welche Informationen *zurückgeben* ("pull back").

Die Darstellung der Informationsflüsse nahm bei der Modellierung auch die meiste Zeit in Anspruch und darf daher beim Erarbeiten weiterer Simulationsmodelle nicht unterschätzt werden.

Die Nutzung des anhand reeller Daten validierten Modells zeigte dann, dass es hervorragend dazu geeignet ist, um beispielsweise Fragestellungen der Produktivität zu beantworten. Anhand vier zukünftiger Jahresproduktionspläne mit kontinuierlich sinkenden Volumina konnte so transparent und nachvollziehbar aufgezeigt werden, welche der vorhandenen Produktionslinien für ein gleichmässige Jahresproduktionsauslastung eliminiert werden könnten.

Es konnte gezeigt werden, dass aufgrund der kontinuierlichen Abnahme der Volumina für eine gleichmässige Produktionsauslastung, in den Produktionsjahren auch kontinuierlich weniger Produktionslinien benötigt würden. Im vierten Jahr würden beispielsweise von den vorhandenen 6 Kapsuliermaschinen nur noch deren 3, von den vorhandenen 8 Tablettiermaschinen nur deren 2 und von den beiden Lackieranlagen nur noch eine benötigt werden.

Für Investitionsentscheide können solche Erkenntnisse eine sinnvolle zusätzliche Entscheidungshilfe darstellen. Insbesondere deshalb, weil sie auf realen Produktionsdaten basieren und transparent nachvollziehbar sind.

Dabei ist allerdings zu erwähnen, dass man für eine möglichst gute Optimierung der Kapazitäten bereits zu Beginn des Jahres einen definitiven, kompletten Jahresproduktionsplan zur Verfügung gestellt bekommen müsste. Dies ist in Realität aber oftmals schwierig, da die zu produzierenden Aufträge während des Jahres aufgrund schwankender Kundennachfragen resp. Prognosen mehrmals korrigiert werden müssen.

Des Weiteren dürfte der Auftragsplaner dann eine vom Simulationsmodell errechnete Auftragssequenz nachträglich nicht mehr umstellen, da dies signifikante und nicht vorhersehbare Konsequenzen der übrigen Aufträge haben würde. Ein Produktionsplan mit einer möglichst optimalen Kapazitätsauslastung wäre bei nachträglichen Anpassungen nicht mehr gewährleistet.

Man “erkauft” sich also eine Kapazitätsoptimierung mit einer starken Einbusse von Flexibilität. Und genau diese ist in der pharmazeutischen Produktion auch äusserst wichtig, um einerseits kurzfristig auf Bedarfsschwankungen reagieren zu können, und um andererseits die Produkte zum adäquaten Zeitpunkt produzieren zu können. Denn häufig ist es auch aufgrund der Haltbarkeit von Wirkstoffen nicht möglich, pharmazeutische Produkte frühzeitig herzustellen.

Eine gewisse Flexibilität und “Leerräume” in einem Produktionsplan sind somit aus einem kundenorientierten Produktionsumfeld nicht wegzudenken, um eine kundengerechte Versorgung gewährleisten zu können.

Man erkennt an dieser Stelle die Schere zwischen einer optimalen, möglichst effizienten Produktionsauslastung und der notwendigen Flexibilität, welche vorhanden sein muss, um kurzfristige Bedarfsschwankungen effizient abfangen zu können.

Die **Untersuchung der Qualitätszusammenhänge** wurde anhand einer ausgewählten Tabellenformulierung durchgeführt. Dabei wurde dieses Produkt in den jeweiligen Verarbeitungsschritten der beiden Herstellungsstufen Granulierung und Tablettierung auf *Qualitätsattribute* untersucht. Manuell veränderbare Einstellparameter bildeten dabei *Qualitäts-Inputs*, während Parameter, welche den Zustand eines Materials resp. Zwischenproduktes charakterisierten, in *Qualitäts-Outputs* eingeteilt wurden.

Mit reellen Produktionsdaten von rund 80 produzierten und freigegebenen Chargen wurde die Datenbasis für die Untersuchungen in der MVA erstellt. Aus der Fülle der vorhandenen Produktionsdaten wurden hierbei jeweils die chargenweise protokollierten Werte der definierten Qualitätsattributen (Qualitäts-Inputs und -Outputs) zusammengestellt.

Mit dieser Datenbasis wurde dann in einer ersten Linie mit der Methodik der *Hauptkomponentenanalyse (PCA)* eine *Objektselektion* durchgeführt. Dabei konnte nachgewiesen werden, dass zwei Produktionschargen Ausreisser darstellen und somit für die weiteren Analysen aus der Datenbasis entfernt werden müssen.

Des weiteren konnte gezeigt werden, dass die mit der Tablettiermaschine FETTE 3100 hergestellten Produktionschargen eine eigene Gruppe bildeten. Dabei konnte man unter anderem erkennen, dass die Dicke bei den mit der FETTE 3100 verpressten Tabletten im Gegensatz zu den mit der FETTE 3090 hergestellten Produktionschargen verhältnismässig überdurchschnittlich gross ist.

In den weiteren Hauptkomponentenanalysen konnte dann eine *Variablenreduktion* durchgeführt werden. Die dabei herausgeschälten relevantesten Qualitätsattribute wurden dann auf ihre gegenseitigen Zusammenhänge untersucht. Dazu wurden in einem ersten Schritt die paarweisen *Bestimmtheitsmasse* r^2 analysiert und in einem weiteren Schritt anhand der *multilinearen Regression (MLR)* ihre multilinenaren Zusammenhänge auf bestimmte Zielgrössen untersucht.

Damit konnte gezeigt werden, dass bei den *Qualitäts-Inputs* neben den Chargenbezeichnungen, die Trocknungszeiten der Granulate, die verwendete Tablettiermaschine sowie deren Leistung und Presskraft am relevantesten sind und den grössten Anteil bei der Beschreibung der Varianz haben.

In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass es in einem komplexen Produktionsumfeld mit sensorischen Daten durchaus üblich ist, dass die Chargenbezeichnungen einen wesentlichen Anteil bei der Beschreibung der Varianz haben. Diese "Restvarianz" welche durch die Chargenbezeichnungen beschrieben wird, kann als übriger "sensitiver Parameter" bezeichnet werden, welcher für weitere Optimierungen untersucht werden müsste.

Die Restvarianz dieses sensitiven Parameters stellt dabei in der vorliegenden Arbeit mit rund 35%, einen für reelle Produktionsdaten durchaus geringen und somit guten Wert dar.

Bei den *Qualitäts-Outputs* konnten neben der Leistungsaufnahme, auch die Zerfallszeit sowie die Wirkstofffreisetzung und Dicke als relevanteste Parameter herausgeschält werden.

Die hohen Werte der Bestimmtheitsmasse bei den durchgeführten Regressionsanalysen belegten unter anderem auch die sehr gute Validität und Reliabilität der zugrunde liegenden Prozessdaten. Dabei konnten bei den Analysen folgende Erkenntnisse gezogen werden:

- Es stellte sich heraus, dass die wichtigsten Einflussgrössen für die Zielgrösse "Dicke" die verwendete Tablettiermaschine sowie die Presskraft ist und das Bestimmtheitsmass dabei 0.39 betrug.
- Für eine weitere Untersuchung wurde dann die Dicke als Qualitäts-Input eingestuft und

die Presskraft entsprechend auf einen Qualitäts-Output geändert. Bei der Regressionsanalyse der Zielgrösse "Presskraft" waren dann die relevantesten Einflussgrössen neben der verwendeten Tablettiermaschine deren Leistung sowie die Dicke. Das Bestimmtheitsmass betrug dabei sogar 0.62. Der Einfluss des Qualitätsattributes "Dicke" scheint somit erwiesenermassen grösser zu sein als der Einfluss der "Presskraft".

- Bei der Zielgrösse "Zerfallszeit" waren bei einem Bestimmtheitsmass von 0.56 die relevantesten Einflussgrössen die Chargenbezeichnungen sowie die verwendete Tablettiermaschine.
- Die wichtigsten Einflussgrössen der Regressionsanalyse der Zielgrösse "Wirkstofffreisetzung" waren indes neben den Chargenbezeichnungen die Trocknungszeit des Granulates sowie die verwendete Tablettiermaschine und deren Presskraft. Das Bestimmtheitsmass betrug dabei 0.29.

Die Resultate der jeweiligen Einflussgrössen und die für sensorische Prozessdaten hohen Bestimmtheitsmasse der Regressionsanalysen belegten, dass die Variablenselektion resp. -reduktion in der Hauptkomponentenanalyse durchaus sinnvoll und zutreffend waren.

Als eine wichtige Erkenntnis konnte dabei herausgezogen werden, dass von Parameter "Dicke" der Anteil an der Beschreibung der Varianz wesentlich grösser ausfällt als der des Parameters "Presskraft". Da die "Dicke" dementsprechend eigentlich ein Qualitäts-Input und nicht Qualitäts-Output darstellt, und die "Presskraft" stets die Antwort und Resultierende auf das Material ist, sollte für die Einstellung der Tablettiermaschine die "Dicke" dem Parameter "Presskraft" vorgezogen werden. Die Dicke könnte somit auch Aussagen über die Materialeigenschaften und deren Porosität geben. So könnte man sich des "billigen Parameters" Dicke zu Nutze machen, welche zerstörungsfrei und qualitätsrelevante Informationen preisgibt.

Des weiteren könnte man dabei zusätzlich den Umstand nutzen, dass zwischen der "Dicke" und der "Presskraft" eine signifikante Korrelation besteht und sich bei jeder Tablette der Pressdruck relativ simpel - und vor allem zerstörungsfrei - messen lässt. Dadurch könnte man auf den wichtigen Parameter "Dicke" schliessen, ohne diese aber aufwendig messen zu müssen. Man könnte auf dieser Art auch "online" in das Prozessgeschehen eingreifen.

Aus diesen Gründen wäre es gut denkbar, dass man qualitativ bessere und gleichmässiger Tablettchenchargen produzieren könnte, wenn man die Tablettiermaschine anhand des Parameters "Dicke" einstellen und regeln würde. Dies obwohl die Presskraft meistens als Bereich

registriert ist und man dadurch auch oft versucht ist zu glauben, durch die Regelung nach der Presskraft “flexibler” zu sein und gleichmässiger produzieren zu können.

Eine mögliches **Vorgehensmodell**, um die beiden Sichtweisen nach logistischen Fragestellungen und nach der Qualität zu verknüpfen besteht nun darin, die beiden *Methoden Prozesssimulation und MVA zu verbinden* und so die Macro-Betrachtung und die Micro-Betrachtung zu kombinieren.

Dabei stossen die Erkenntnisse aus der einen Ebene jeweils neue Untersuchungsansätze bei der Analyse der anderen Ebene an, und beeinflussen so die einzelnen Stufen der Abläufe. Dies einerseits bei der Erstellung eines Simulationsmodells, andererseits bei der Durchführung von multivariaten Datenanalysen. Ein Rückfluss der neuen Erkenntnisse in die ursprüngliche Ebene schliesst wiederum den Kreislauf und ermöglicht so im Endeffekt die Verschmelzung und Kombination der beiden Betrachtungsebenen.

- So sollten beispielsweise die Materialeigenschaften in einem Simulationsmodell berücksichtigt werden, da sie in der Datenanalyse einen erheblichen Anteil bei der Beschreibung der Varianz aufgewiesen hatten. Simulationsläufe nach den diversen Hersteller (mit den unterschiedlichen Materialeigenschaften) könnten so vergleichende Szenarien aus der logistischen Betrachtungsweise darstellen.
- Die Kampagnengrösse als wichtige logistische Grösse sollte auf der anderen Seite in der MVA detailliert untersucht werden. So könnte produktespezifisch gezeigt werden, bis zu welchem Grad es aus Qualitätssicht sinnvoll wäre, die Kampagnenlänge zu vergrössern.
- In der durchgeführten MVA konnte ausserdem eine Gruppenbildung nach der eingesetzten Tablettiermaschine beobachtet werden. Es konnte gezeigt werden, dass die Dicke bei einer der beiden eingesetzten Tablettiermaschinen überdurchschnittlich gross ist. Es wäre daher sinnvoll, mit dem Simulationsmodell verschiedenen Szenarien nach der eingesetzten Tablettiermaschine durchzuführen. Dabei könnte man für Produkte mit einer sensiblen Dicke diese Tablettiermaschine, welche tendenziell grössere Dicken produziert, deaktivieren. Auf diese Weise kann der logistische Einfluss aufgezeigt werden, welche eine solche Optimierung aus Qualitätssicht hätte.

Dieses Vorgehensmodell ist für eine praxisorientierte Anwendung ausgelegt und wurde durch die Bearbeitung von Daten aus einem realen Produktionsumfeldes erfolgreich erprobt. Es ermöglicht die effiziente Verknüpfung der logistischen Sichtweise anhand eines Simulationsmodells mit der Betrachtung und Analyse von Qualitätszusammenhängen durch

eine multivariate Datenanalyse. Eine solche Synthese der Prozesssimulation und MVA zeigt auf der einen Seite wichtige Optimierungsmöglichkeiten innerhalb von registrierten Limiten auf und erarbeitet auf der anderen Seite durch die Nutzung der immensen vorhandenen Datenvielfalt Ansätze, um eine signifikante Reduktion der Variabilität der Prozesse zu erreichen. Die dadurch ermöglichte Reduktion von Deviationreports weist neben ein enormes Einsparpotenzial von Zeit und Kosten auf.

Erst eine solche Vereinigung dieser beiden Methoden erlaubt die ganzheitliche Interpretation, sowohl der logistischen Aspekte als auch der Qualitätsbetrachtung, und generiert neue Anhaltspunkte für weiterführende Fragestellungen, welche in diesem Gesamtzusammenhang auftreten. Dies wäre bei einer isolierten Betrachtung der beiden Vorgehensweisen nicht möglich.

Durch die Verknüpfung der Qualitätszusammenhänge mit finanziellen Aspekten aus der logistischen Betrachtung gelingt es zudem, Qualitätsveränderungen transparent und quantifizierbar zu machen. Dieses Wissen kann neben der zusätzlichen Entscheidungsgrundlage für Investitionsentscheide auch sinnvoll für umfassende Mitarbeiterschulungen genutzt werden.

Durch die Analyse der vorhandenen Fülle an oft ungenutzten Prozessdaten eines Produktionsbetriebes, wird des weiteren ein wichtiger Schritt in Richtung *umfassenden Qualitätsverständnisses* getan. Erst die Reduktion der multivariaten Datenvielfalt auf die wirklich wesentlichen und relevanten Parameter ermöglicht es, Wichtiges von Unwichtigem zu trennen und so Anhaltspunkte und effektive, nachhaltige Lösungsansätze für Problemstellungen betreffend Qualitätszusammenhängen zu erarbeiten.

*“Der erste Schritt bei der Lösung eines Problems ist das Erkennen des Problems selbst”.*¹⁰⁰

In der vorliegenden Untersuchung zu einer ganzheitlichen, systemischen Qualitätsbetrachtung wurde auf einige wichtige Punkte gestossen, welche letzten Endes als offene Fragen zurückgeblieben sind. Diese aufgetretenen **offenen Fragestellungen** könnten die Basis für weitere zukünftige Arbeiten oder Forschungsprojekte darstellen:

- Bei der Modellierung des Simulationsmodells wurde als Arbeitsmodell ein 5-tägiger 2-Schicht-Betrieb als Randbedingung definiert. Als weiterführende Untersuchung wäre auch das Abbilden eines 3-Schicht-Modells sinnvoll, da es durchaus denkbar wäre, dass

¹⁰⁰ Zitat Prof. Dr. Hans Leuenberger

auch die Uhrzeit einen signifikanten Einfluss auf die Qualität haben kann. Dabei müssten bei der MVA die Produktionschargen anhand der Produktionszeit analysiert werden. Die Erkenntnisse ob und welcher Einfluss die Uhrzeit auf die Qualität hat, könnten dann in die Interpretation der Gantt Charts des 3-Schicht-Simulationsmodells einfließen und diese komplettieren.

- Bei der Analyse der Bestimmtheitsmasse r^2 resultierten bei der paarweisen Gegenüberstellung der Qualitätsattribute einige Resultate, welche man im Vorherein vermutlich intuitiv anders eingeschätzt hätte. Diese wichtigen Ergebnisse müssten in weiteren empirischen Untersuchungen noch exakt verifiziert werden.¹⁰¹

Eine solche Untersuchung könnte durchaus neue Wege für ein vollumfängliches Prozessverständnis aufzeigen was den Gedanken des “Quality by Design” und das Erreichen der Spitze der “Knowledge Pyramid” zusätzlich fördern würde.

- Die Datenbasis, welche den Untersuchungen der MVA des selektierten Produktes zugrunde lag, bildete sich aus über 80 freigegebenen Produktionschargen. Dabei wurden auch Chargen miteinbezogen, welche Abweichungen (Deviations) bei dem Herstellprozess aufgewiesen haben. Die Daten für die Untersuchungen der MVA blieben dabei stets im “registrierten Bereich”. Es war dabei aber leider nicht möglich, nicht freigegebene Produktionschargen zu berücksichtigen, da solche bei dem selektierten Produkt nicht vorhanden waren.

Es wäre interessant, bei weiteren Datenanalysen ein anderes Produkt auszuwählen, welches auch Produktionsdaten von *nicht freigegebenen* Chargen zur Verfügung stellt, welche man dann auch in die MVA einbeziehen könnte. Erst so könnte der gesamte Raum mit Analysen abgedeckt werden, welcher durch die Wertebereiche der vielen Attribute aufgespannt wird.

¹⁰¹ Da mit diesen Ergebnissen lediglich der funktionale Zusammenhang der Merkmale zweier Attribute postuliert wird, sollten dabei empirisch deren kausale Abhängigkeiten untersucht werden. Dabei ist zu beachten, dass zwei Variablen auch nur scheinbar untereinander korrelieren können, indem es eine dritte Variable gibt, welche die Korrelation bzw. die Variation der beiden Merkmale beeinflusst.

6

Literaturverzeichnis

Backhaus05

Backhaus, Erichson, Plinke u.a., "Multivariate Analysemethoden", Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2005

Camp90

Campanella, J. "Principles of Quality Costs", ASQC Quality Press, Wisconsin, 1990

Carst96

Carstensen, J. T., "Modeling and Data Treatment in the Pharmaceutical Sciences", Technomic Publishing Company Inc., Pennsylvania, 1996

D₃GO

brightdrivers D₃GO™ software, User's Guide

Deming89

Deming, Edwards W., "Out of the crisis", Massachusetts Institute of Technology (MIT), Center of Advanced Engineering Study, 1989

Englert96

Englert, E., "Qualitätsgerechte Auslastung flexibler Produktionssysteme mit Hilfe von Simulation", Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1996

Fuchs98

Fuchs, C.; Kenett, R. S., "Multivariate Quality Control - Theory and Applications", Marcel Dekker Inc., New York, 1998

Handl02

Handl, A., "Multivariate Analysemethoden", Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2002

Herberg01

Herberg, C., "Messung der Effizienz von Total Quality Management", Verlag Kovac Hamburg, 2001

Horváth90

Horváth, P.; Urban G., "Qualitäts-Controlling", C.E. Poeschel Verlag Stuttgart, 1990

Huge90

Huge, Ernest C., "Total Quality - An Executive's Guide for the 1990s", Business One IRWIN/APICS Series, Illinois, 1990

Juran91

Juran, J. M., "Handbuch der Qualitätsplanung", Verlag Moderne Industrie Landsberg, 1991

Kessler I

Kessler, W., Kursunterlagen "Multivariate Datenanalyse I", Stuttgart, 4. - 6. Juli 2005

Kessler II

Kessler, W., Kursunterlagen "Multivariate Datenanalyse II", Stuttgart, 5. - 6. Dezember 2005

Lauro02

Lauro, Antoch, Vinzi u.a., "Multivariate Total Quality Control", Physica-Verlag Heidelberg New York, 2002

Mutsch96

Mutscheller, A. M., "Vorgehensmodell zur Entwicklung von Kennzahlen und Indikatoren für das Qualitätsmanagement", Hochschule St. Gallen (HSG), 1996

Næs96

Næs, T.; Risvik, E., "Multivariate analysis of data in sensory science", Elsevier Science B.V., Amsterdam, 1996

PharmPowTech05

Pharmaceutical Powder Technology: Leuenberger, H.; Lanz M., "from art to science: the challenge of the FDA's Process Analytical Technology", Vol. 16, 2005

Ramsay05

Ramsay, J. O.; Silverman, B. W., "Functional Data Analysis", Springer Science+Business Media, Inc., New York, 2005

Schö98

Schönsleben, P., "Integrales Logistikmanagement", Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 1998

Spilio06

Spiliopoulou, Kruse, Borgelt u.a., "From Data and Information Analysis to Knowledge Engineering", Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2006

Vuchkov01

Vuchkov, I. N.; Boyadjieva, L. N., "Quality Improvement with Design of Experiments", Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 2001

Wolter97

Wolter, O., "Entwicklung und praktische Erprobung eines Kennzahlensystems für das Total Quality Management", Fraunhofer-Institut für Produktionsanlagen und Konstruktionstechnik, 1997

Internetquellen:

<http://www.multivariate.de> (04.11.2005)

<http://www.qualityspctools.com/menu.html> (03.04.2005)

<http://www.klinikum.uni-muenster.de/institute/imib/lehre/skripte/biomasche/bio/script3.html> (11.01.2006)

Curriculum vitae

Name	Lars Rehorik-Valer Farfan
Geburtsdatum	18. April 1974
Geburtsort	Baden, Aargau
Zivilstand	verheiratet

Ausbildung

seit August 2003	Industriedissertation und Doktorstudium am Institut der Pharmazeutischen Technologie der Universität Basel in Zusammenarbeit mit der Solida-Produktion der F. Hoffmann-La Roche AG in Basel
1994 - Ende 2001	Studium der Betriebs- und Produktionswissenschaften an der ETH (Eidgenössische Technische Hochschule) in Zürich Grundstudium: Maschinenbau Vertiefungen: Logistik und Automatisierung
1990 - 1994	Kantonsschule Baden: Wirtschaftsmaturität

Praxiserfahrung

seit Mai 2002	Anstellung als Projektingenieur in der Solida-Produktion der F. Hoffmann-La Roche AG in Basel
April - September 2000	Betriebspraktikum als Teil des Studiums in der Logistik- und Projektteilung bei Gloria S.A. in Peru , landesweit grösster Produktionsbetrieb von Milcherzeugnissen

Sprachen

Deutsch	Muttersprache
Spanisch	in Wort und Schrift
Englisch	in Wort und Schrift
Französisch	Kenntnisse